

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 657 448 B1**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT**

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des  
Hinweises auf die Patenterteilung:  
**04.03.1998 Patentblatt 1998/10**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 401/04, C07D 471/04**

// (C07D471/04, 221:00,  
209:00)

(21) Anmeldenummer: **94118676.9**

(22) Anmeldetag: **28.11.1994**

**(54) Eintopfverfahren zur Herstellung von 3-Chinolonecarbonsäurederivaten**

One pot process for the preparation of 3-quinolonecarboxylic acid derivatives

Procédé à un seul réacteur pour la préparation des dérivés de l'acide 3-quinolonecarboxylique

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL  
PT SE**

Benannte Erstreckungsstaaten:  
**LT SI**

(30) Priorität: **10.12.1993 DE 4342186**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**14.06.1995 Patentblatt 1995/24**

(73) Patentinhaber: **BAYER AG**  
**51368 Leverkusen (DE)**

(72) Erfinder:

- **Zerbes, Rudolf Dr.**  
**D-42113 Wuppertal (DE)**
- **Naab, Paul Dr.**  
**D-42287 Wuppertal (DE)**
- **Franckowiak, Gerhard Dr.**  
**D-42115 Wuppertal (DE)**
- **Diehl, Herbert Dr.**  
**D-51373 Leverkusen (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:

**EP-A- 0 167 763                      EP-A- 0 300 311**  
**EP-A- 0 550 903**

**EP 0 657 448 B1**

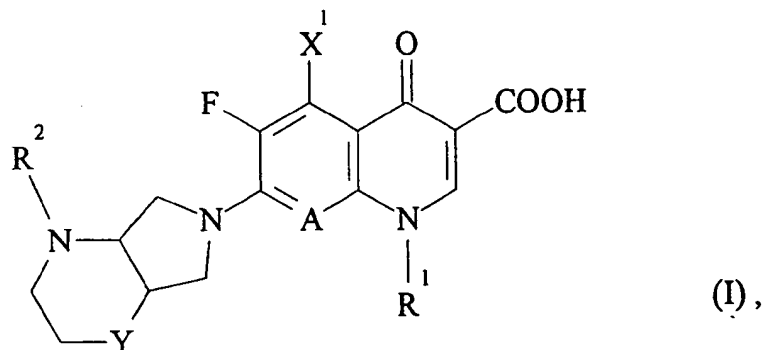
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Eintopfverfahren zur Herstellung von 7-Heterocycl-yl-substituierten 3-Chinol-  
oncarbonsäurederivaten. Derartige Verbindungen sind an sich bekannt. Sie haben eine starke antimikrobielle Wir-  
kung. Zu ihnen gehören Wirkstoffe wie z.B. Ofloxacin, Ciprofloxacin oder Enrofloxacin.

Erfindungsgemäß herzustellende Verbindungen aus dieser Klasse sind in 7-Position mit Heterocyclen substituiert,  
die als Heteroatom zumindest ein Stickstoffatom enthalten aber zusätzlich auch Sauerstoff, Schwefel oder weitere  
Stickstoffatome enthalten können. Diese Heterocyclen können auch substituiert sein. Als Beispiele seien für monocycli-  
sche Substituenten Piperazinyl, N-Ethylpiperazinyl, Pyrrolidinyl, 3-Aminopyrrolidinyl, Morpholinyl oder Thiomorpholinyl  
genannt.

In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung solche 3-Chinol-  
oncarbonsäurederivate, die in 7-Posi-  
tion mit einem bicyclischen Heterocyclus substituiert sind, also ein Eintopfverfahren zur Herstellung von 3-Chinol-  
oncarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel



in welcher

A für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,

X¹ für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,

Y für CH<sub>2</sub> oder O,

R¹ für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein-bis dreifach substituiertes Phenyl  
oder Cyclopropyl steht,

R² für Wasserstoff, 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Oxoalkyl, CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,  
R<sup>6</sup>O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN,  
worin

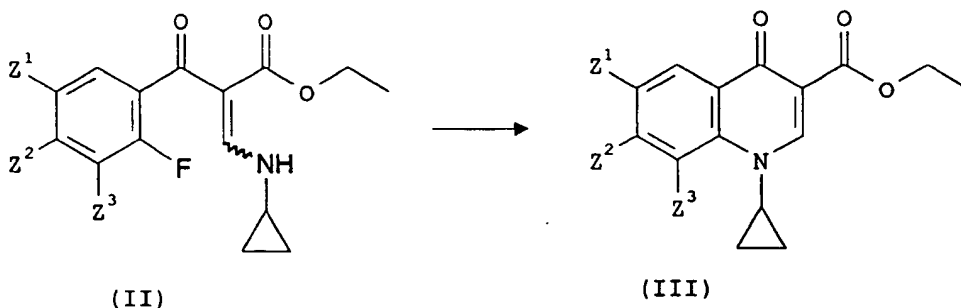
R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

steht.

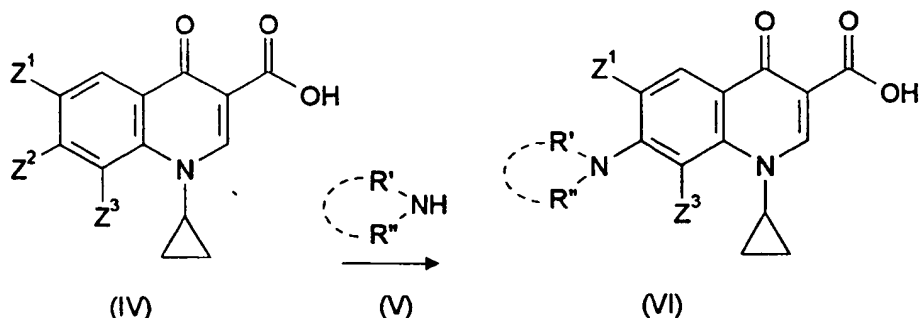
Derartige Chinoloncarbonsäurederivate sind wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe. Sie sind zur Herstellung von  
antimikrobiellen Mitteln geeignet.

Bisher sind verschiedene Verfahren zur Herstellung von Chinoloncarbonsäurederivaten bekannt geworden.

Nach EP-A-0 167 763 werden Verbindungen der Formel (II) (Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> = unabhängig voneinander Fluor oder Chlor)

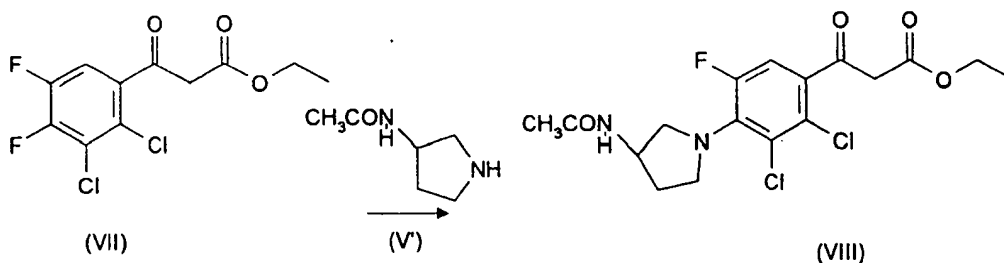


bei Temperaturen von 60°C bis 300°C in Gegenwart einer Base wie Alkalifluorid oder -carbonat in einem Lösungsmittel wie DMF, HMPT oder NMP cyclisiert. Der Ester (III) wird in einem nächsten Schritt zur Säure (IV) hydrolysiert. Diese wird anschließend mit gegebenenfalls cyclischen Aminen (V) vorzugsweise in Lösungsmitteln zu den substituierten Derivaten (VI) umgesetzt.

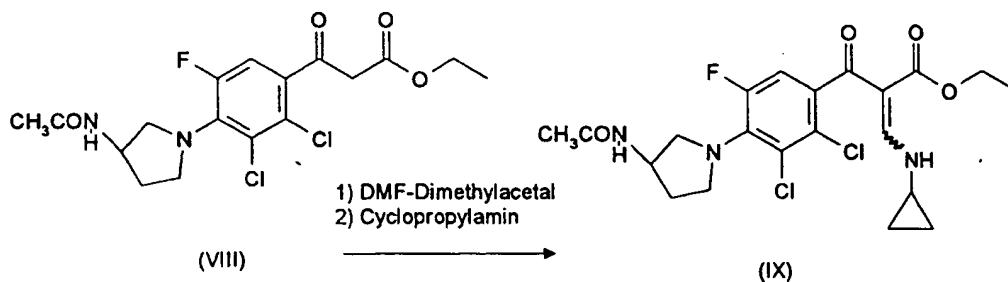


Die Gesamtausbeute von (II) zu (VI) ist mit 56 % jedoch unbefriedigend. Zudem können bei der alkalischen Verseifung des Esters (III) Nebenprodukte auftreten, in denen  $Z^2$  durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert wurde, sowie Oligo- und Polymere, insbesondere wenn  $Z^2$  für Fluor steht. Führt man die Verseifung unter sauren Bedingungen durch, wird Fluorwasserstoff freigesetzt, was zur Korrosion der Produktionsanlage und zur Verunreinigung des Produktes mit komplexen Metallfluoriden führt. Das gilt insbesondere wenn nach der Cyclisierung von (II) zu (III), bei der HF entsteht und an eine Base gebunden wird, diese Reaktionsmischung ohne vorherige Isolierung des Esters (III) zur sauren Hydrolyse eingesetzt wird, wobei zwangsläufig der zuvor an Base gebundene Fluorwasserstoff wieder freigesetzt wird.

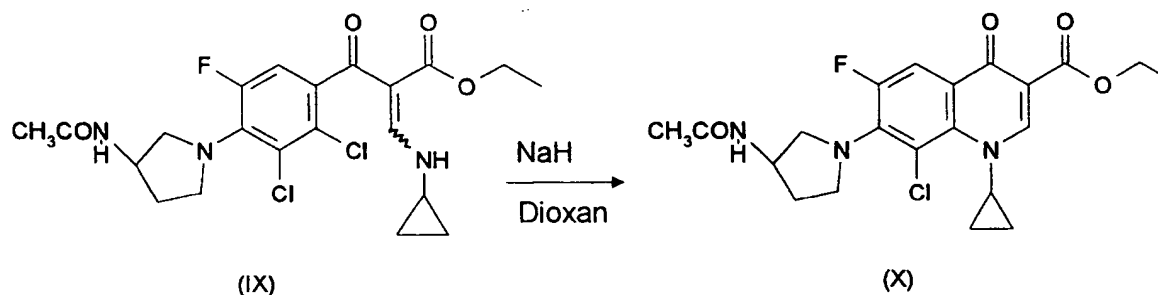
Gemäß EP-A-0 275 971 können Verbindungen der Formel (XI) erhalten werden, indem das Amin (V') bereits vor dem Ringschluß eingeführt wird:



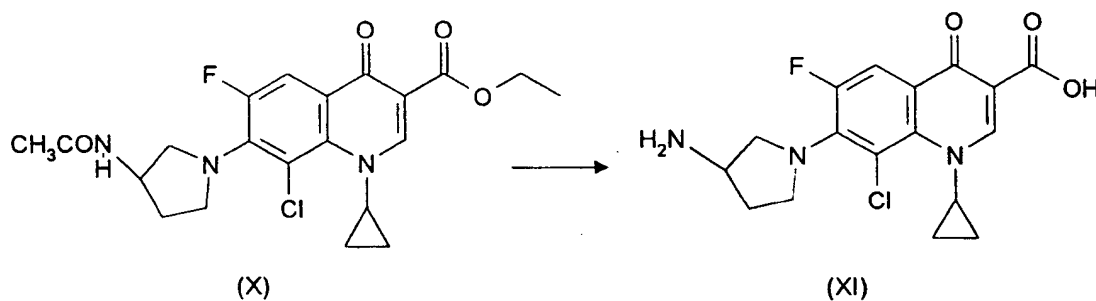
Anschließend wird die der vorstehenden Verbindung (II) entsprechende Cyclopropylaminoacrylat-Vorstufe (IX) synthetisiert:



Die Cyclisierung von (IX) in Gegenwart von starken Basen wie z.B. NaH führt zum Ester (X):



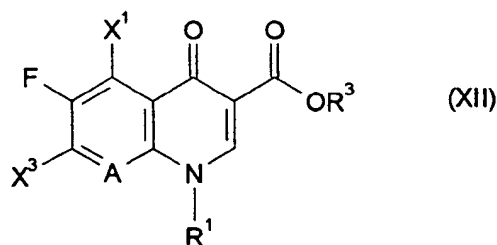
15 Durch Hydrolyse von (X) wird schließlich die Zielverbindung (XI) erhalten:



30 Die Gesamtausbeute von (VII) zu (XI) beträgt jedoch nur 15 %, so daß ein derartiges Verfahren sehr unwirtschaftlich ist.

Auch aus der EP-A-0 350 733 ist ein mehrstufiges Verfahren bekannt, nach welchem antibakteriell wirksame Chinoloncarbonsäuren durch Umsetzung der Carbonsäuren (XII,  $R^3 = H$ ) mit zum Teil bicyclischen Aminen erhalten werden.

35 Die Ausbeute ist, ausgehend von der Aminoacrylatvorstufe, mit ca. 60% jedoch nicht zufriedenstellend. Zudem existiert auch hier das Problem der unerwünschten Substitution des 7-Halogens durch Hydroxy oder Alkoxy, speziell bei der alkalischen Hydrolyse des Esters (XII,  $R^3 = \text{Alkyl}$ ).



50 A,  $X^1$ ,  $R^1$  s. (I)

$X^3 = \text{Halogen, vzw. Fluor}$

55 A,  $X^1$ ,  $R^1$  s. (I)

$X^3 = \text{Halogen, vzw. Fluor}$

Diese Nachteile - mehrstufige Synthese, niedrige Ausbeuten, Bildung korrosiver Spaltprodukte, Verunreinigung der

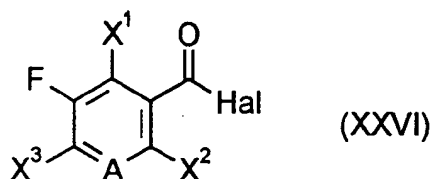
Endprodukte - erschweren die großtechnische Produktion dieser Wirkstoffe.

Zur Vermeidung vielstufiger Syntheseverfahren kann die Entwicklung von sogenannten Eintopfverfahren erwogen werden. Hierbei wird die Synthese ohne Isolation der Zwischenstufen in demselben Reaktionsgefäß durch aufeinander folgende Zugabe der Reaktanden durchgeführt. Ein derartiges Verfahren zur Synthese von Vorstufen des Typs (IV) von Chinoloncarbonsäurederivaten (VI) ist aus der EP-A-0 300 311 bekannt.

Das dort beschriebene Verfahren endet jedoch auf der Stufe einer Chinoloncarbonsäure (analog IV), die anschließend mit dem in 7-Position einzuführenden Amin umgesetzt werden müßte. Die vorstehend beschriebenen Nachteile können demnach nicht vermieden werden.

Es wurde nun ein vorteilhaftes Eintopfverfahren zur Herstellung von 7-heterocyclisubstituierten Chinoloncarbonsäurederivaten gefunden, bei welchem nicht nur die vorstehend beschriebenen Nachteile hinsichtlich der Bildung von unerwünschten 7-Hydroxy-Nebenprodukten und Anlagenkorrosion durch freigesetzten Fluorwasserstoff absolut entfallen. Die gewünschten Wirkstoffe (I) sind zudem in hoher Reinheit mit Ausbeuten von meist über 90 %, bezogen auf die Stufe (XIII) oder (XXVI) zugänglich.

Erfindungsgemäß wird ein Säurehalogenid der Formel (XXVI)



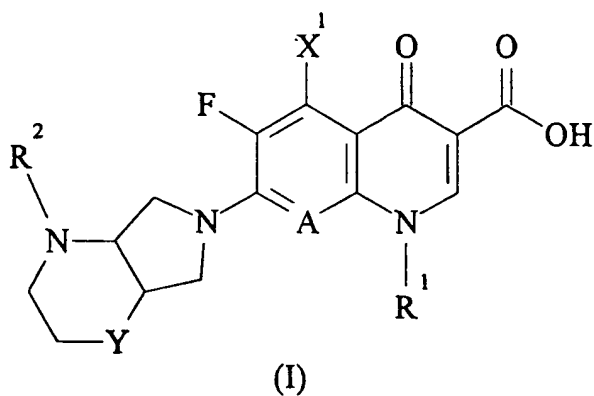
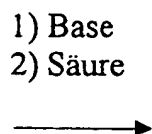
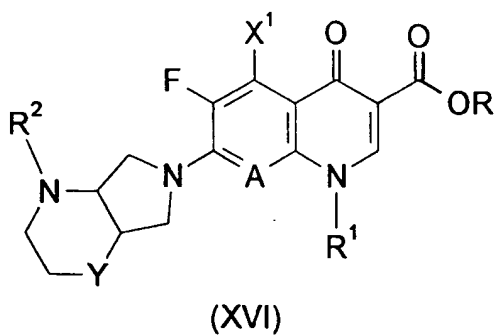
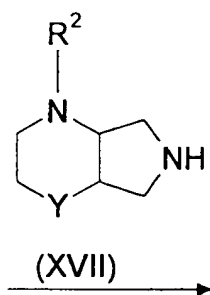
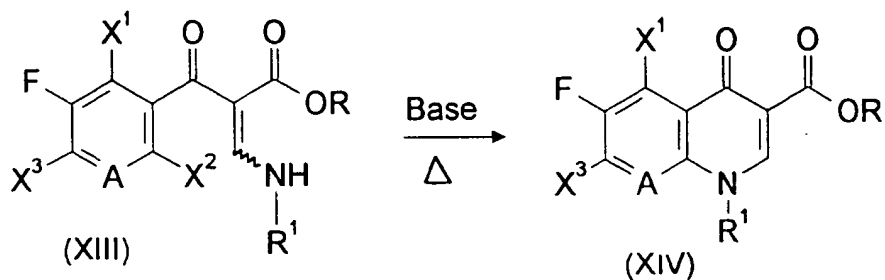
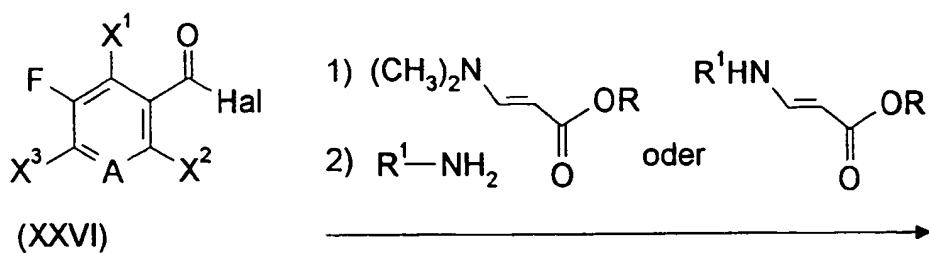
in welcher

Hal, X² und X³ für Fluor oder Chlor stehen und  
A und X¹ die für Formel (I) angegebene Bedeutung haben,

entweder mit einem Dimethylaminoacrylsäureester der Formel (CH₃)₂N-CH=CH-COOR in einem Lösungsmittel umgesetzt, wonach durch Zugabe eines Amins R¹-NH₂ unter Aminaustausch im Acrylesterteil des Primärproduktes der Aminoacrylester (XIII) erzeugt wird oder das Säurehalogenid (XXVI) wird gleich mit einem Aminoacrylester der Formel R¹NH-CH=CH-COOR umgesetzt, in welchem Fall der vorstehend beschriebene Aminaustausch entfällt und sogleich die Verbindung (XIII) erzeugt wird.

Dieser Aminoacrylester der Formel (XIII), in welcher A, X¹, R¹ die für Formel (I) angegebene Bedeutung haben, X² und X³ für Halogen und R für einen üblichen, zur Esterbildung geeigneten organischen Rest, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, steht, wird im selben Lösungsmittel mit einer Hilfsbase erwärmt und dabei zum Ester (XIV) cyclisiert.

Anschließend wird der Heterocyclus, z.B. das Amin (XVII) zu dieser Mischung gegeben und nach Abschluß der Bildung des 7-Substitutionsproduktes (XVI) die 3-Esterfunktion durch die Zugabe einer starken Base verseift. Die Reaktionsmischung wird abschließend mit einer Säure neutral gestellt, und das ausfallende Produkt (I) wird isoliert. Das folgende Formelschema erläutert beispielhaft die Reaktionsfolge dieses Eintopfverfahrens:



In den Formeln (I) sowie (XIII), (XIV), (XVI) und (XVII) haben die Symbole im allgemeinen die folgende Bedeutung:

- A steht für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,  
 R steht für einen üblichen, zur Esterbildung geeigneten organischen Rest, vorzugsweise Ethyl, Methyl oder Propyl,  
 R<sup>1</sup> steht für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl,  
 R<sup>2</sup> steht für Wasserstoff, 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Oxoalkyl, CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R'O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN, worin  
 R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,  
 Y steht für CH<sub>2</sub> oder O,  
 X<sup>1</sup> steht für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> und  
 X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> stehen für Halogen.

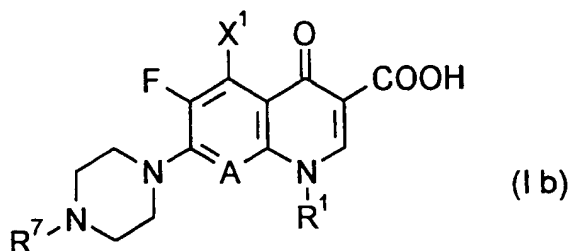
Bevorzugt wird erfindungsgemäß die Synthese von Verbindungen (I) mit Vorstufen (XIII) und (XVII) durchgeführt in denen

- A für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,  
 R für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 R<sup>1</sup> für C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Fluor substituiertes Cyclopropyl oder 2,4-Difluorphenyl,  
 R<sup>2</sup> für H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH=CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN, worin R<sup>6</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,  
 Y für CH<sub>2</sub> oder O,  
 X<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht und  
 X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Chlor oder Fluor stehen.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der obengenannten Formeln, in denen

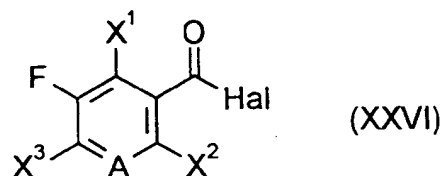
- A für CCl oder CF,  
 R für CH<sub>3</sub> oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 R<sup>1</sup> für Cyclopropyl,  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff,  
 Y für CH<sub>2</sub>,  
 X<sup>1</sup> für Wasserstoff,  
 X<sup>2</sup> für Fluor oder Chlor und  
 X<sup>3</sup> für Fluor steht.

Erfindungsgemäß hergestellt werden auch 3-Chinoloncarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (Ib),

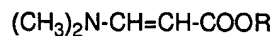


in welcher

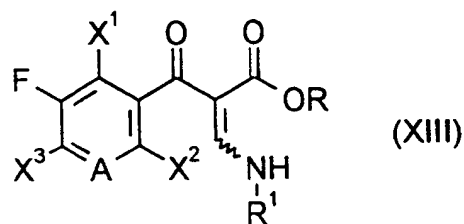
- A für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,  
 X<sup>1</sup> für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,  
 R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein-bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl und  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Phenyl oder eine übliche zum Schutz eines Stickstoffatoms geeigneten Gruppe, vorzugsweise aber Ethyl steht, indem ohne eine Isolation der Zwischenstufen ein Säurehalogenid der Formel (XXVI)



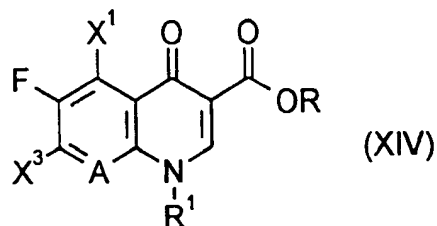
in welcher  
Hal, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Fluor oder Chlor stehen und A und X<sup>1</sup> die vorstehende Bedeutung haben, mit einem Dimethylaminoacrylsäureester der Formel



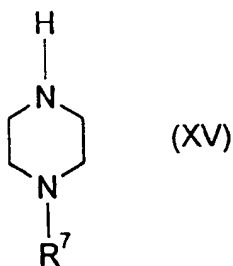
in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, wonach durch Zugabe eines Amins R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> unter Aminaustausch im Acrylesterteil des Primärproduktes der Aminoacrylester (XIII) erzeugt wird,



in welcher A, X<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> die für die Formel (I b) angegebene Bedeutung haben, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Halogen und R für einen üblichen zur Esterbildung geeigneten organischen Rest, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, steht, in einem Lösungsmittel mit einer Hilfsbase erwärmt und dabei zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) cyclisiert werden,

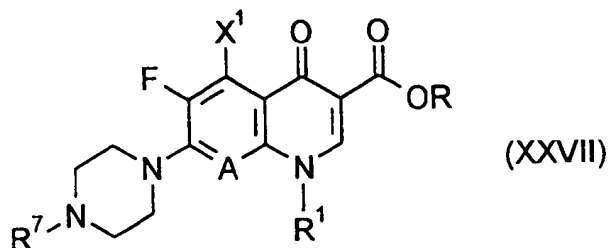


in welcher A, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> und X<sup>3</sup> die vorgenannte Bedeutung haben, welche durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



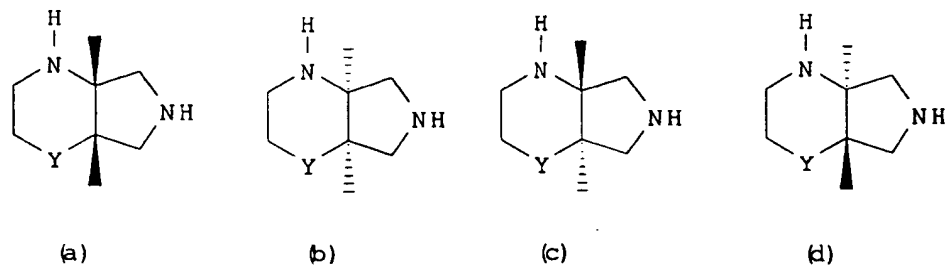
in welcher  
R<sup>7</sup> die vorgenannte Bedeutung hat,  
in Ester der allgemeinen Formel (XXVII)





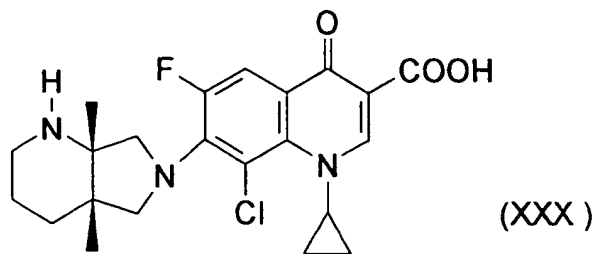
in welcher A, R, R¹, R⁷ und X¹ die vorgenannte Bedeutung haben, überführt werden, aus welchen durch alkalische Verseifung der Esterfunktion die 3-Chinolincarbonsäurederivate der Formel (I b) entstehen, die durch Neutralisation des Reaktionsgemisches ausgefällt werden.

Zu den besonders bevorzugt mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellenden Verbindungen (I) gehören auch optisch aktive Derivate, erhältlich durch Umsetzung von (XIII) mit enantiomerenreinen Aminen (XVII a-d), die in DE-A-4 208 789 und DE-A-4 208 792 beschrieben sind.

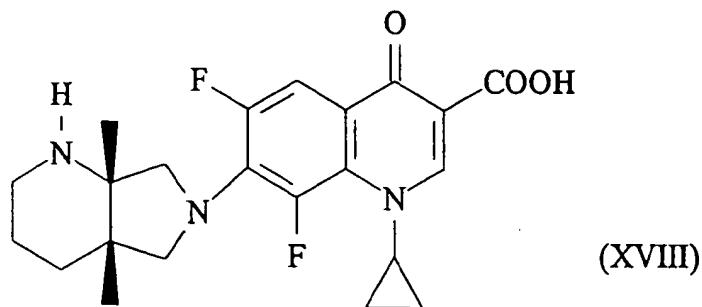


(XVII a-d)

Besonders bevorzugte erfindungsgemäß herstellbare Einzelverbindungen sind z.B. die



8-Chlor-1-cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (XXX) und die



15 1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure (XVIII).

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Eintopfverfahrens können prinzipiell alle gängigen inerten organischen Lösungsmittel verwendet werden. Als Beispiele seien Dimethylethylenharnstoff (DMEU), Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylcaprolactam, tert.-Butanol, Tetramethylharnstoff, Sulfolan und Dimethoxyethan genannt. Vorzugsweise werden mit Wasser mischbare Lösungsmittel wie N-Methylpyrrolidon (NMP), Diglyme, N,N-Dimethylformamid (DMF) oder Dioxan verwendet, besonders bevorzugt NMP.

Die Cyclisierung wird bei niedrigstmöglicher Temperatur durchgeführt. Allgemein sind Temperaturen von 60°C bis 100°C ausreichend, was an Hand orientierender Vorversuche mit der ausgewählten Vorstufe (XIII) im ausgewählten Medium Lösungsmittel/Hilfsbase ebenso leicht ermittelt werden kann wie die optimale Lösungsmittelmenge.

Als Hilfsbasen können bei der Cyclisierung in der organischen Synthese übliche Säurebinder verwendet werden. Beispielfhaft können für diese Reaktionsstufe Kalium-tert.-butanolat, Butyl-lithium, Lithium-phenyl, Natriummethylat, Natriumhydrid, Natrium- oder Kaliumcarbonat und Kalium- oder Natriumfluorid genannt werden. Es kann vorteilhaft sein, einen Überschuß von bis zu 10 Mol-% an Base einzusetzen, gegebenenfalls auch höher.

Bevorzugt werden Natrium- oder Kaliumcarbonat eingesetzt.

Nach Beendigung der Cyclisierung wird bei gleicher, gegebenenfalls weiter erhöhter Temperatur z.B. das Amin (XV) oder (XVII) zudosiert. Die optimale Reaktionstemperatur ist von den Reaktionspartnern abhängig, kann jedoch wiederum ohne weiteres in einem Vorversuch ermittelt werden. Im allgemeinen sind Temperaturen von 60°C bis 100°C ausreichend.

Nach Abschluß der Substitution der 7-Position in (XIV) wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser verdünnt und abgekühlt. Allgemein wird man etwa das Volumen des Reaktionsgemisches an Wasser verwenden. Zur Verseifung der Esterfunktion wird dann Alkalilauge zugegeben, vorzugsweise Natronlauge, in äquimolarer Menge oder bis zu einem Überschuß von etwa 10 Mol-%. Die Verseifung wird vorzugsweise bei ca. 60°C durchgeführt.

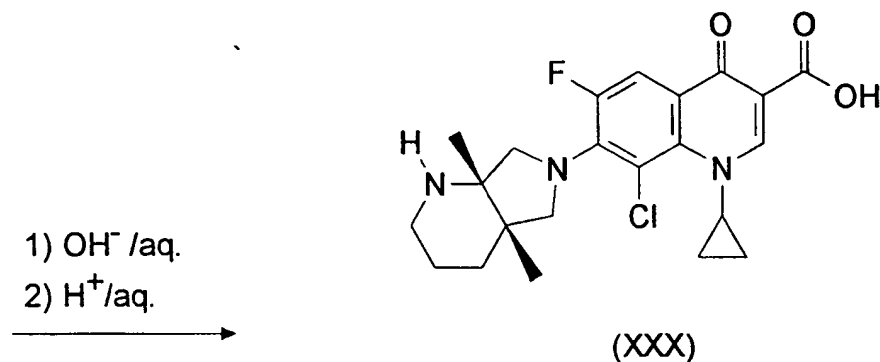
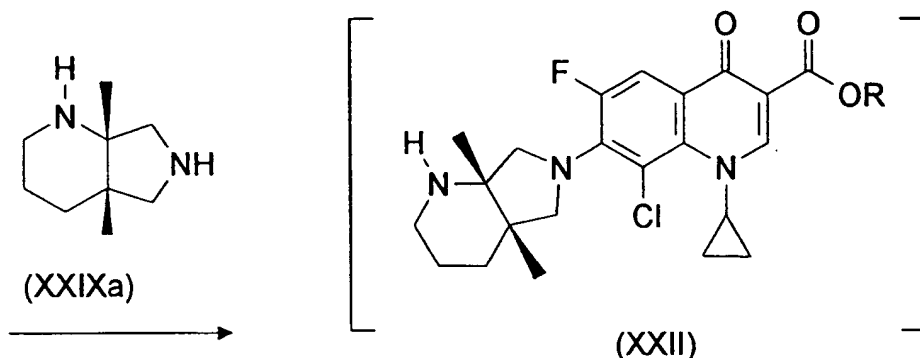
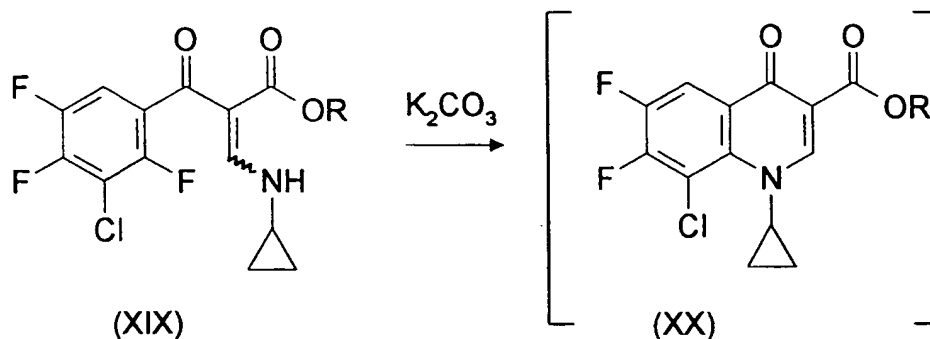
Anschließend wird das Reaktionsgemisch weiter mit Wasser verdünnt, wobei man in der Regel etwa das doppelte Volumen des Gemisches an Wasser zugeben wird. Mit Mineralsäure, vorzugsweise Salzsäure, oder Essigsäure, wird der pH-Wert auf ca. 7,8 eingestellt und gegebenenfalls weiter auf 0 bis 5°C abgekühlt.

Das hierbei ausfallende Zielprodukt z.B. (I) oder (Ib) wird abschließend z.B. durch Abnutschen isoliert.

In der Regel erhält man das Produkt z.B. (I) oder (Ib) in einer Reinheit von >95 % in einer Ausbeute von >85 %, meist jedoch >90 % bezogen auf die Ausgangsverbindung (XIII).

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung:

1.) Synthese von 8-Chlor-1-cyclopropyl-([S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarbonsäure (XXX):



40 a) Via Methylester (R = CH<sub>3</sub>)

10,2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 17,7 g (0,053 m) XIX (Methylester) werden in 30 ml NMP 50 min auf 60°C erhitzt.

7,5 g (0,059 m) S,S-Pyrroloperidin (XXIXa) werden zugegeben und 90 min bei 90°C gerührt.

Der entstandene Ester (XXII) wird mit 33 g 8,5 %iger Natronlauge in 50 min bei 60°C verseift. Nach Verdünnen des Ansatzes mit 120 ml Wasser wird mit 6n Salzsäure auf pH 7.8 eingestellt.

45 Nach Abkühlen auf 5°C trennt man das ausgefallene Produkt (XXX) auf einer Nutsche ab, wäscht mit 3 x 100 ml Wasser nach und trocknet bei 80°C im Vakuum über Nacht.

Ausbeute: 19 g  $\pm$  86,1 % d. Th. (bei 97,5 Gew.-%)

50 b) Via Ethylester (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

20,4g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 36,8g (0,106 m) (XIX) werden in 60 ml Diglyme 2,5 Stunden auf 80°C erhitzt.

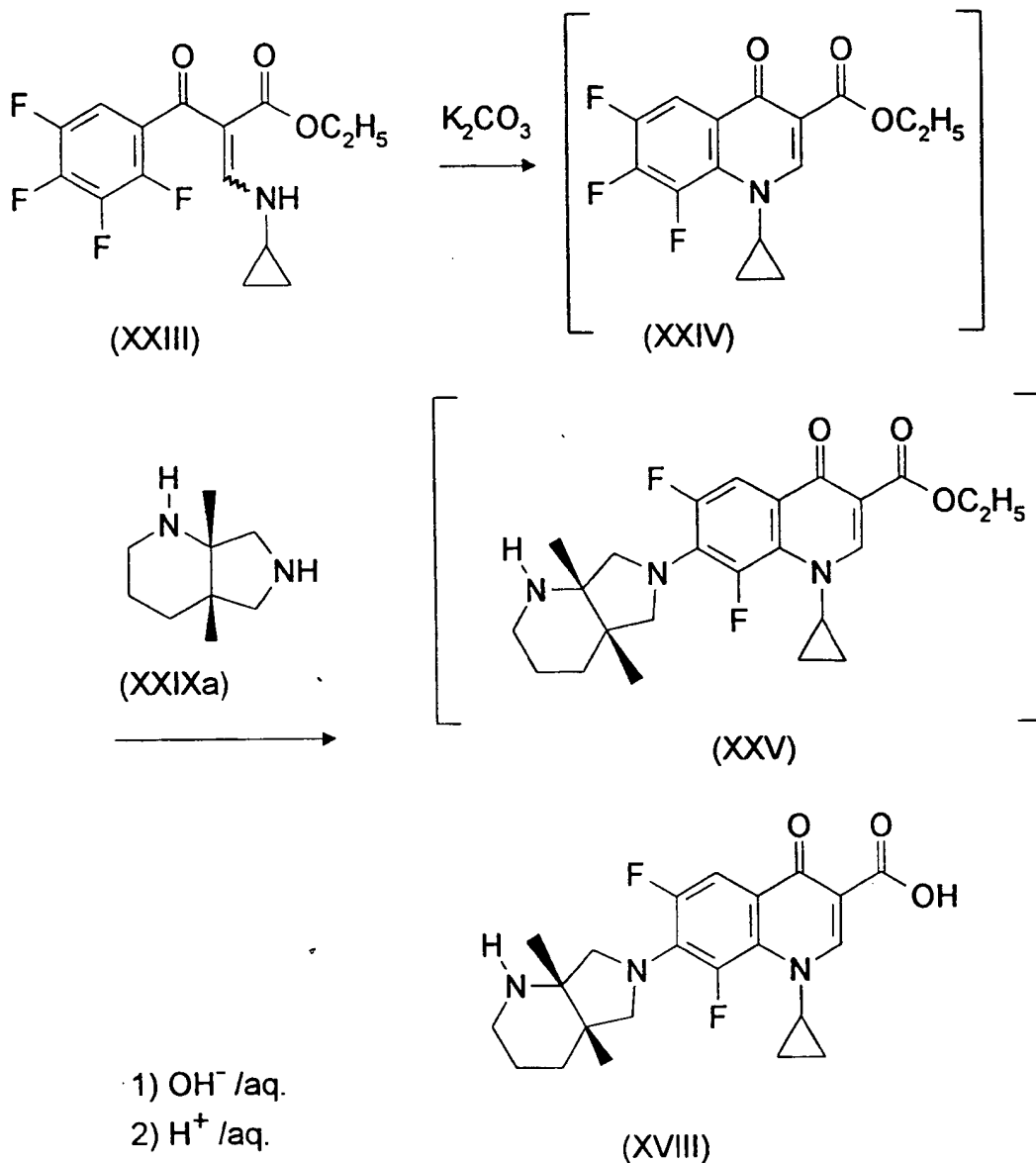
Nach Zugabe von 15 g (0,118 m) S,S-Pyrroloperidin (XXIXa) wird 4 Stunden bei 90 bis 100°C gerührt.

Der entstandene Ester (XXII) wird nach Zugabe von 60 ml Wasser und 22 g 45 %iger Natronlauge in 2,5 Stunden bei 80°C verseift. Der Ansatz wird mit 240 ml Wasser verdünnt und mit 6n-Salzsäure auf pH 7.8 eingestellt.

55 Nach Abkühlen auf 5°C wird das Produkt (XXX) abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 70°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 43 g  $\pm$  96,5 % d. Th. (bei 96,5 Gew.-%)

2) Synthese von 1-Cyclopropyl-7-[(S,S]-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-yl)-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure (XVIII).



20,4g  $K_2CO_3$  und 35,2g (0,106 m) (XXIII) werden in 60 ml NMP 1 Stunde auf 60°C erwärmt. (Nach 40 min sind nach HPLC 97,6 % (XXIV) entstanden).

Man gibt 15,5 g (0,12 m) S,S-Pyrrolpiperidin (XXIXa) zu. Nach 2 Stunden 80°C sind noch 0,2 % (XXIV) vorhanden (HPLC).

Nach Zugabe von 60 ml Wasser und 12 g NaOH wird der entstandene Ester (XXV) in 4 Stunden/60°C zu (XVIII) verseift.

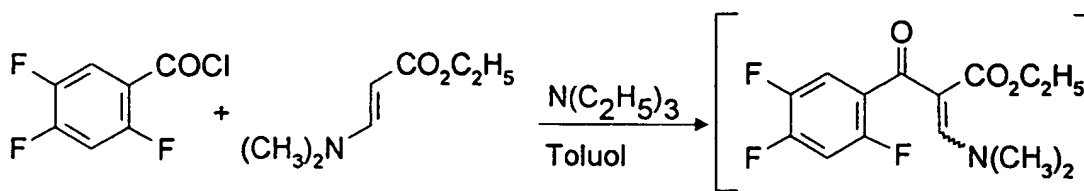
Man verdünnt mit 240 ml Wasser und stellt mit 6n Salzsäure auf pH 7,8 ein.

Das Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 70°C getrocknet.

Ausbeute: 38,1  $\pm$  91,4 % d. Th. (bei 98,9 Gew.-%)

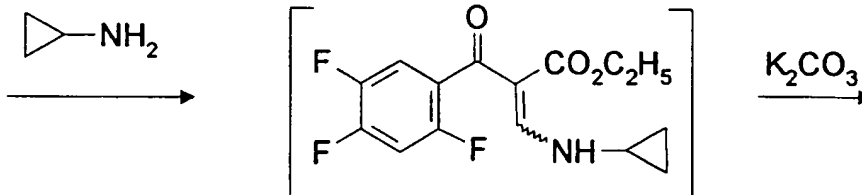
3. Synthese von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)- und -7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chino-

lincarbonsäure (XXXIVa, b)

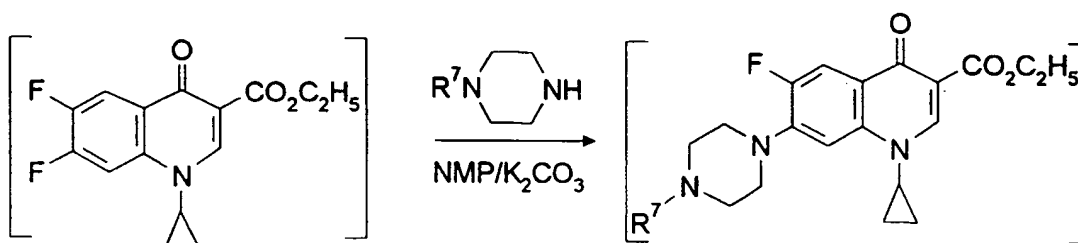


(XXVIa)

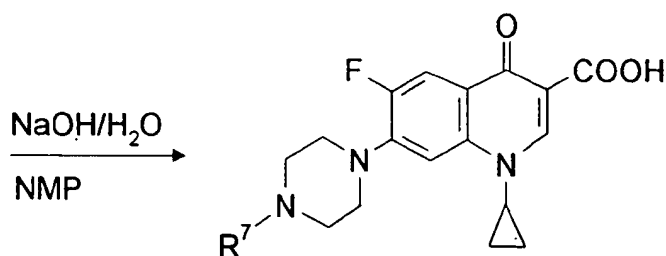
(XXXI)



(XXXII)



(XXXIII)

(XVa R<sup>7</sup> = H)(XVb R<sup>7</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(XXVIIa R<sup>7</sup> = H)(XXVIIb R<sup>7</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(XXXIVa R<sup>7</sup> = H)(XXXIVb R<sup>7</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

35,8 g (0,25 m) Dimethylaminoacrylsäureethylester und 27,3 g (0,27 m) Triethylamin werden in 50 ml Toluol vorgelegt und bei 50°C in 30 Minuten 48,6 g (0,25 m) 2,4,5-Trifluorbenzoylchlorid (XXVIa) zugetropft. Es wird 1 Stunde nachgerührt bei 50 bis 55°C und anschließend 17,3 g (0,28 m) Eisessig und 15,5 g (0,27 m) Cyclopropylamin bei 30 bis 36°C zugetropft. Nach 1 Stunde werden die Salze mit 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird im Wasserstrahl-Vakuum bei 40°C eingedampft. Man erhält 80,3 g (XXXII) als öligen Rückstand.

Durch Zugabe von 250 ml N-Methylpyrrolidon wird das Öl (XXXII) gelöst und mit 48,4 g (0,35 m) Pottasche auf

80 bis 90°C erwärmt. Nach 1 Stunde werden 86 g (1 m) Piperazin (XVa) bzw. 114g (1 m) N-Ethylpiperazin (XVb) zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 80 bis 90°C und verdünnt den Ansatz mit 150 ml Wasser.

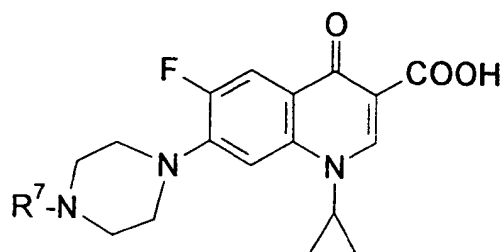
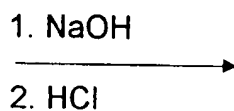
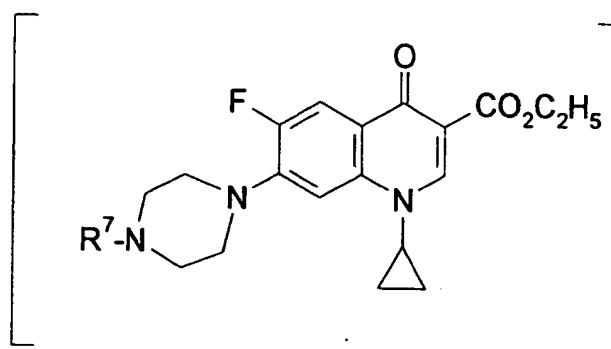
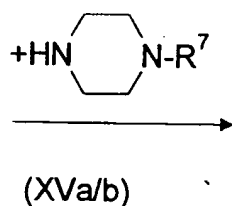
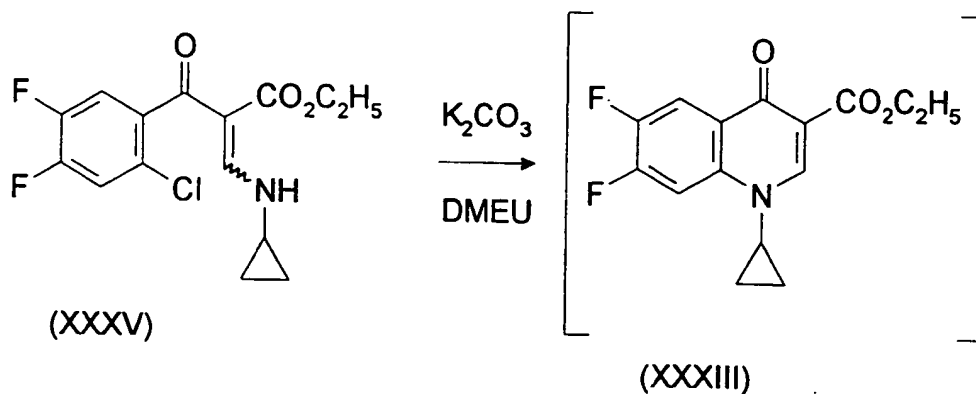
Nach Zugabe von 20 g (0,5 m) NaOH hält man die Temperatur 1 Stunde bei 70°C und verdünnt anschließend weiter mit 500 ml Wasser. Geringe Verunreinigungen der Lösung werden abfiltriert und der pH-Wert mit halbkonzentrierter Salzsäure auf 7,5 eingestellt.

Nach Abkühlen auf 0 bis 5°C wird das Betain (XXXIV) nach 2 Stunden abgesaugt, mit 2 x 200 ml Wasser gewaschen und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet.

Ausbeuten: XXXIVa 71,4g (98,0 Gew.-%, HPLC)  $\pm$  84,5 % der Theorie

XXXIVb 78,2 g (98,5 Gew.-%, HPLC)  $\pm$  87,0 % der Theorie

4) Synthese von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7(1-piperaziny)- und -7-(4-ethyl-1-piperaziny)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolin-carbonsäure (XXXIVa, XXXIVb)



50 82,4 g (XXXV) wird in 250 ml DMEU gelöst und mit 48,4 g (0,35 m) Pottasche auf 100 bis 120°C erwärmt.

Nach 2 Stunden werden 86 g (1 m) Piperazin (XVa) bzw. 114 g (1m) N-Ethylpiperazin (XVb) zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 80 bis 90°C und verdünnt den Ansatz mit 150 ml Wasser.

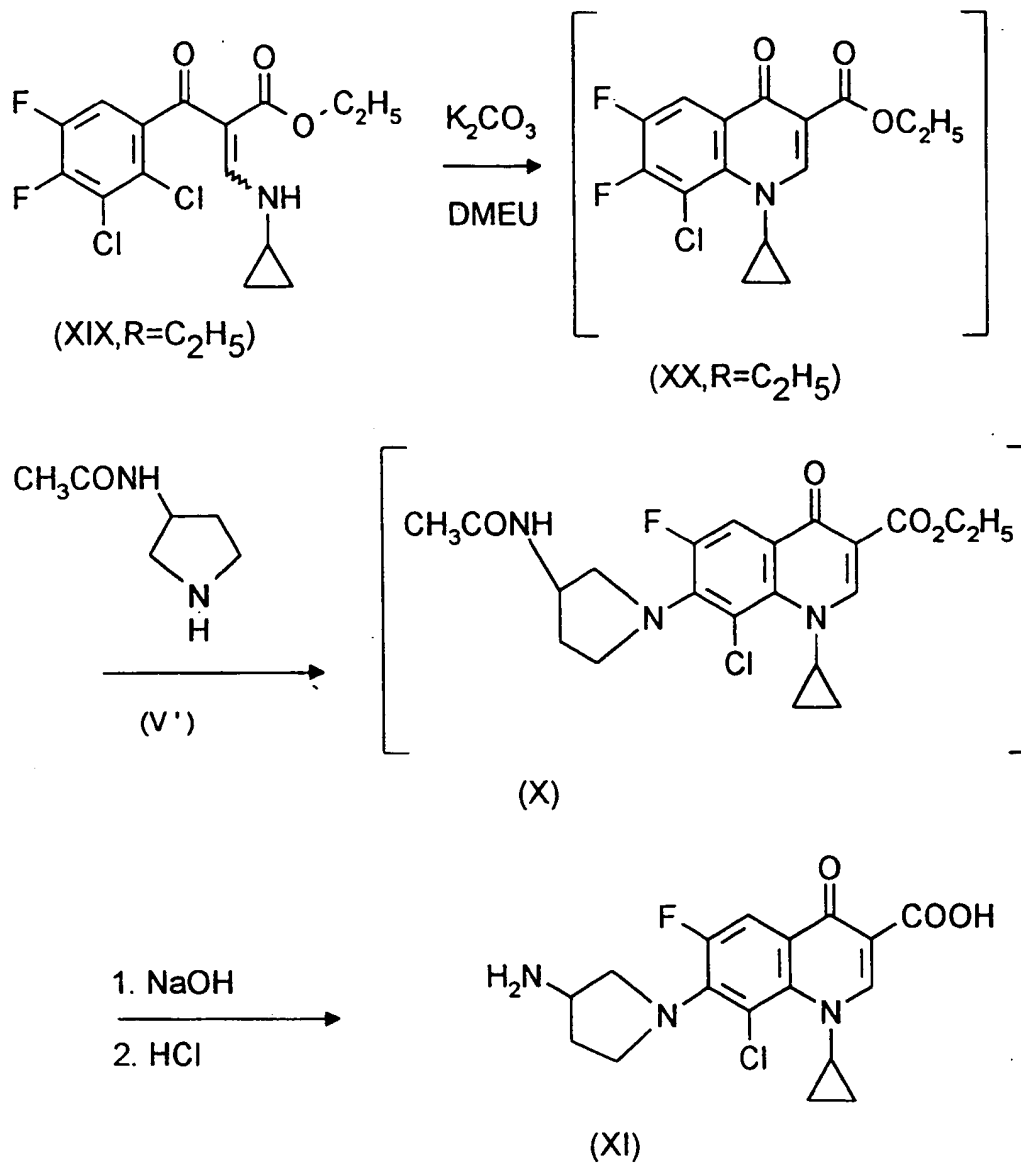
55 Nach Zugabe von 20 g (0,5 m) NaOH hält man die Temperatur 1 Stunde bei 70°C und verdünnt anschließend weiter mit 500 ml Wasser. Geringe Verunreinigungen der Lösung werden abfiltriert und der pH-Wert mit halbkonzentrierter Salzsäure auf 7,5 eingestellt.

Nach Abkühlen auf 0 bis 5°C wird das Betain (XXXIV) nach 2 Stunden abgesaugt, mit 2 x 200 ml Wasser gewaschen und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet.

Ausbeute (XXXIVa): 73,0 g (98,5 Gew.-%)  $\pm$  86,8 % d. Th.

(XXXIVb): 77,2g (99,0 Gew.-%)  $\pm$  85,1 % d. Th.

5. 7-(3-Amino-1-pyrrolidiny)-8-chlor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (XI)



20,6 g (XIX, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) werden in 65 ml DMEU gelöst und mit 12,2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 Stunden auf 100 bis 120°C erwärmt.

Man gibt 8,5 g 3-Acetamidopiperidin (V') zu und rührt 1 Stunde bei 80°C bis 90°C nach. Anschließend verdünnt man die Reaktionsmischung mit 40 ml Wasser und gibt 10 g NaOH zu. Nach 4 Stunden bei 90 bis 100°C wird mit weiteren 125 ml Wasser verdünnt, filtriert und mit halbkonzentrierter Salzsäure neutralisiert.

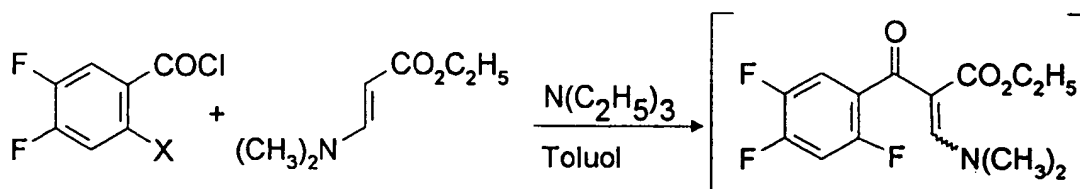
Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser und Isopropanol gewaschen und über Nacht im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 17,3 g (XI) (98,7 Gew.-% HPLC)  $\pm$  83 % d. Th.

55 **Beispiel**

Synthese von 1-Cyclopropyl-6-fluor-7-(1-piperazinyl)-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (XXXIVa).

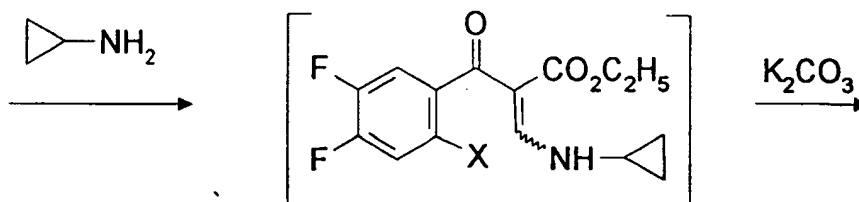




(XXVIa): X = F

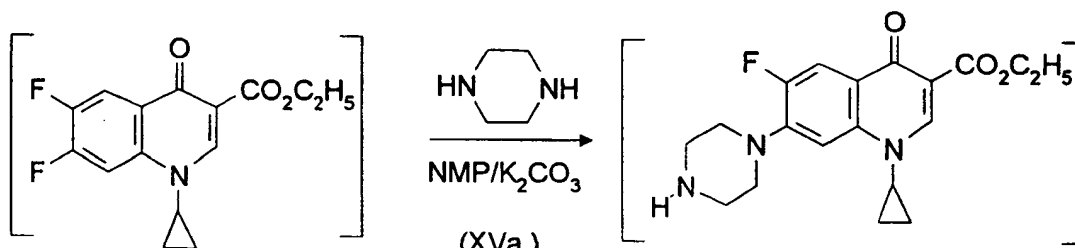
(XXVIb): X = Cl

(XXXI)



(XXXIIa): X = F

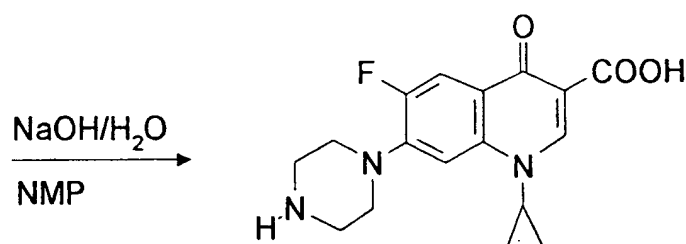
(XXXIIb): X = Cl



(XXXIII)

(XVa)

(XXVIIa)



(XXXIVa)

35,8 g (0,25 Mol) Dimethylaminoacrylsäureethylester und 27,3 g (0,27 Mol) Triethylamin werden in 50 ml Toluol vorgelegt und bei 50°C in 30 Minuten eine Mischung aus 24,3 g (0,125 Mol) 2,4-5-Trifluorbenzoylchlorid (XXVIa) und 26,3 g (0,125 m) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylchlorid (XXVIb) zugetropft. Es wird 1 Stunde bei 50 bis 55°C nachgerührt und anschließend 17,3 g (0,28 Mol) Eisessig und 15,5 g (0,27 Mol) Cyclopropylamin bei 30 bis 36°C zugetropft. Nach 1 Stunde werden die Salze mit 100 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird im Wasserstrahl-Vakuum bei 40°C eingedampft. Man erhält 81,5 g (XXXIIa/b) als öligen Rückstand.

Durch Zugabe von 250 ml N-Methylpyrrolidon wird das Öl (XXXIIa/b) gelöst und mit 48,4 g (0,35 Mol) Pottasche

auf 90 bis 120°C erwärmt. Nach 2 Stunden werden 86 g (1 Mol) Piperazin (XVa) zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 80 bis 90°C und verdünnt den Ansatz mit 150 ml Wasser.

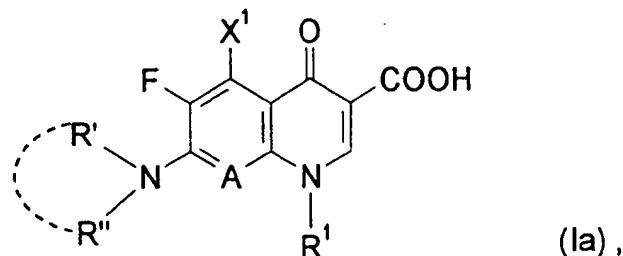
Nach Zugabe von 20 g (0,5 Mol) NaOH hält man die Temperatur 1 Stunde bei 70°C und verdünnt anschließend weiter mit 500 ml Wasser. Geringe Verunreinigungen der Lösung werden abfiltriert und der pH-Wert mit halbkonzentrierter Salzsäure auf 7,5 eingestellt.

Nach Abkühlen auf 0 bis 5°C wird das Betain (XXXIV) nach 2 Stunden abgesaugt, mit 2 x 200 ml Wasser gewaschen und das Produkt über Nacht im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: XXXIVa 73,4 (98,0 Gew.-%, HPLC)  $\pm$  86,5% der Theorie

## Patentansprüche

### 1. Eintopfverfahren zur Herstellung von 3-Chinoloncarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (Ia)



in der

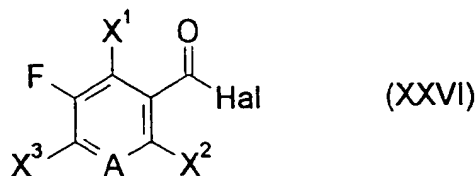
R' und R'' zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen mono- oder bicyclischen Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls in allen Ringteilen weitere Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Heteroatome enthalten kann und der gegebenenfalls substituiert sein kann und in welcher

A für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,

X¹ für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,

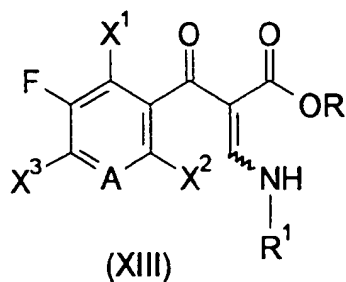
R¹ für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl steht,

dadurch gekennzeichnet, daß ohne eine Isolation der Zwischenstufen Säurehalogenide der Formel (XXVI)

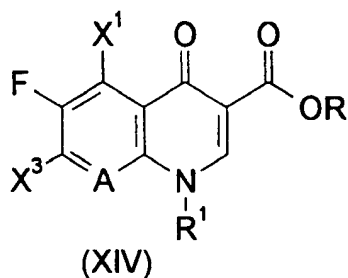


in welcher

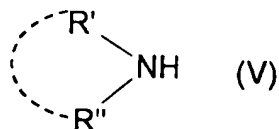
Hal, X² und X³ für Fluor oder Chlor stehen und A und X¹ die oben angegebene Bedeutung haben, entweder mit einem Dimethylaminoacrylsäureester der Formel (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=CH-COOR in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, wonach durch Zugabe eines Amins R¹-NH<sub>2</sub> unter Amin austausch im Acrylesterteil des Primärproduktes der Aminoacrylester (XIII) erzeugt wird oder das Säurehalogenid gleich mit einem Aminoacrylester der Formel R¹NH-CH=CH-COOR umgesetzt wird, in welchem Fall der vorstehend beschriebene Amin austausch entfällt und sogleich die Verbindung (XIII) erzeugt wird,



in welcher A, X<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> die für Formel (Ia) angegebene Bedeutung haben, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Halogen und R für einen üblichen, zur Esterbildung geeigneten Rest, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl steht, in einem Lösungsmittel mit einer Hilfsbase erwärmt und dabei zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) cyclisiert werden,



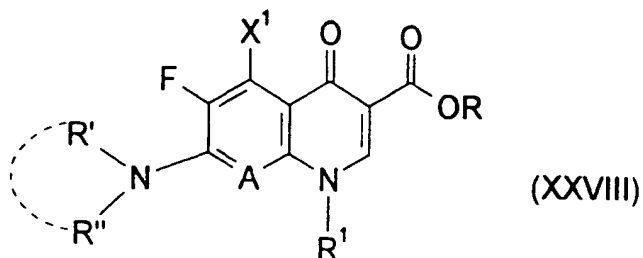
in welcher A, R, R<sup>1</sup> und X<sup>3</sup> die vorgenannte Bedeutung haben, welche ohne Zwischenisolierung durch Umsetzung mit heterocyclischen Verbindungen



in welcher

R' und R'' die obengenannte Bedeutung haben

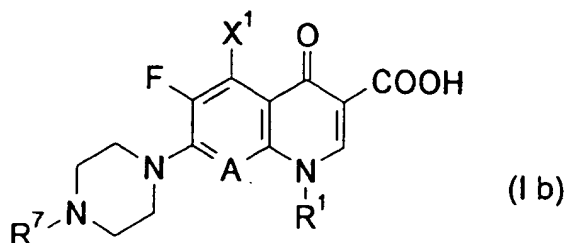
in Ester der allgemeinen Formel



in welcher A, R, R<sup>1</sup>, R', R'' und X<sup>1</sup> die vorgenannte Bedeutung haben, überführt werden, aus welchen durch alkalische Verseifung der Esterfunktion die 3-Chinolonecarbonsäurederivate der Formel (Ia) entstehen, die durch Neutralisation des Reaktionsgemisches ausgefällt werden.

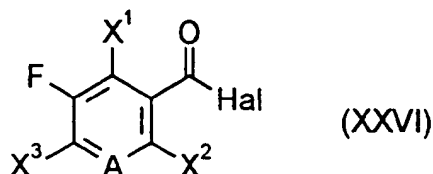
2. Eintopfverfahren gemäß Anspruch 1, zur Herstellung von 3-Chinolonecarbonsäurederivaten der allgemeinen For-

mel (Ib),



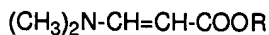
in welcher

- A für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,  
 X<sup>1</sup> für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>  
 R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl und  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff gegebenenfalls substituiertes Alkyl oder Phenyl oder eine übliche zum Schutz eines Stickstoffatoms geeigneten Gruppe, vorzugsweise aber Ethyl steht, dadurch gekennzeichnet, daß ohne eine Isolation der Zwischenstufen ein Säurehalogenid der Formel (XXVI)

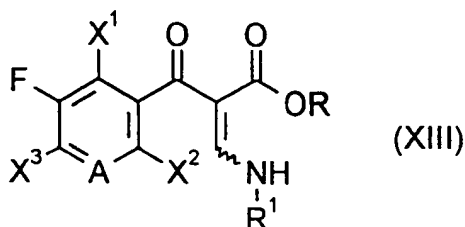


in welcher

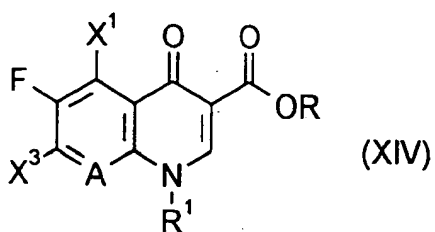
Hal, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Fluor oder Chlor stehen und A und X<sup>1</sup> die Bedeutung gemäß Anspruch 1 haben, mit einem Dimethylaminoacrylsäureester der Formel



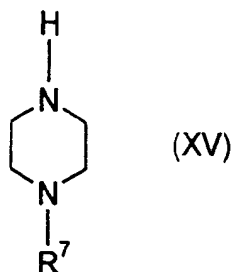
in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, wonach durch Zugabe eines Amins R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> unter Aminausaustausch im Acrylesterteil des Primärproduktes der Aminoacrylester (XIII) erzeugt wird,



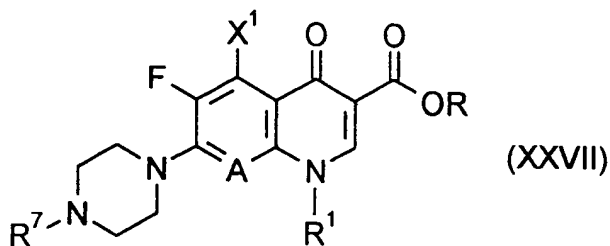
in welcher A, X<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> die für die Formel (Ib) angegebene Bedeutung haben, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Halogen und R für einen üblichen zur Esterbildung geeigneten organischen Rest, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, steht, in einem Lösungsmittel mit einer Hilfsbase erwärmt und dabei zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) cyclisiert werden,



in welcher A, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> und X<sup>3</sup> die vorgenannte Bedeutung haben, welche durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

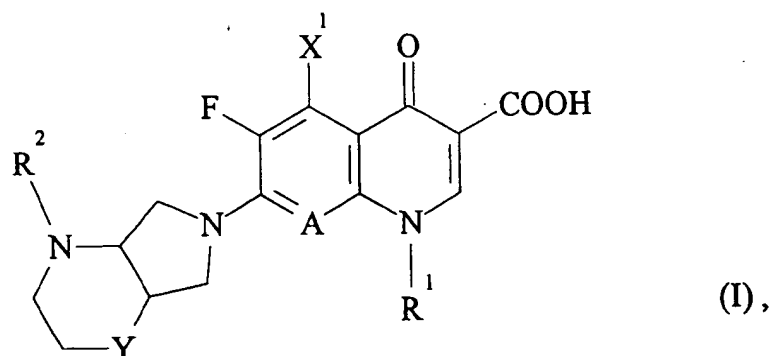


R<sup>7</sup> in welcher die vorgenannte Bedeutung hat, in Ester der allgemeinen Formel (XXVII)



in welcher A, R, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> und X<sup>1</sup> die vorgenannte Bedeutung haben, überführt werden, aus welchen durch alkalische Verseifung der Esterfunktion die 3-Chinolonecarbonsäurederivate der Formel (I b) entstehen, die durch Neutralisation des Reaktionsgemisches ausgefällt werden.

3. Eintopfverfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von 3-Chinolonecarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,

X<sup>1</sup> für H, Halogen, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,

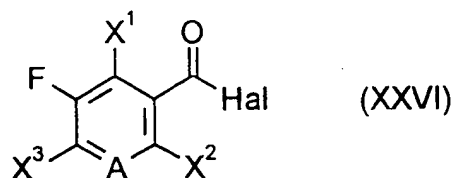
Y für CH<sub>2</sub> oder O,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituiertes Phenyl oder Cyclopropyl steht,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Oxoalkyl, CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN steht,

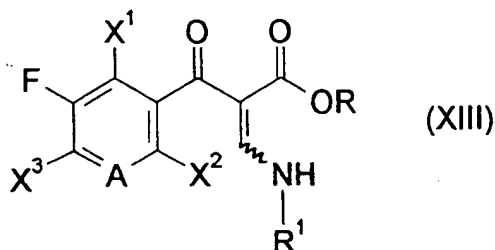
in  
R<sup>6</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß ohne eine Isolation der Zwischenstufen ein Säurehalogenid der Formel

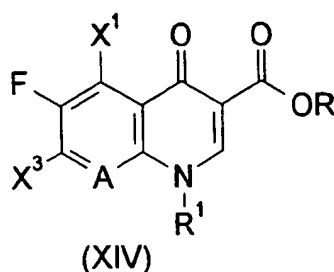


in welcher

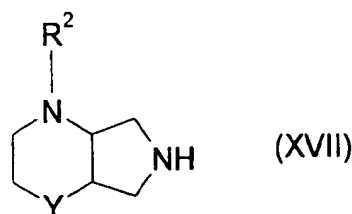
Hal, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Fluor oder Chlor stehen und A und X<sup>1</sup> die für Formel (I) angegebene Bedeutung haben, mit einem Dimethylaminoacrylsäureester der Formel (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=CH-COOR in einem Lösungsmittel umgesetzt wird, wonach durch Zugabe eines Amins R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub> unter Aminausaustausch im Acrylesterteil des Primärproduktes der Ammonoacrylester (XIII) erzeugt wird,



in welcher A, X<sup>1</sup> und R<sup>1</sup> die für Formel (I) angegebene Bedeutung haben, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> für Halogen und R für einen üblichen, zur Esterbildung geeigneten organischen Rest, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Phenyl steht, in einem Lösungsmittel mit einer Hilfsbase erwärmt und dabei zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) cyclisiert werden,



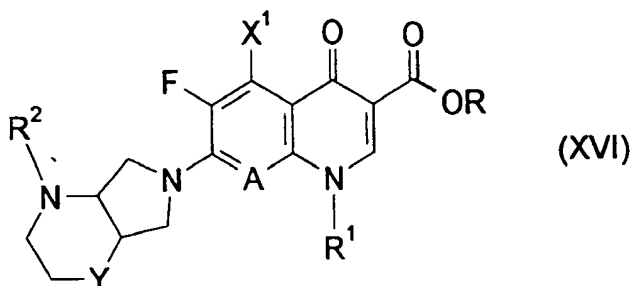
in welcher A, R, R¹, X¹ und X³ die vorgenannte Bedeutung haben,  
welche durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



in welcher

R² für Wasserstoff, 5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl, C₂-C₅-Oxoalkyl, CH₂-CO-C₆H₅, CH₂CH₂CO₂R⁶,  
R⁶O₂C-CH=C-CO₂R⁶, -CH=CH-CO₂R⁶ oder CH₂CH₂-CN,  
Y für CH₂ oder O steht,

in Ester der allgemeinen Formel (XVI)



in welcher A, R, R¹, R², Y und X¹ die vorgenannte Bedeutung haben, überführt werden, aus welchen durch alkali-  
sche Verseifung der Esterfunktion die 3-Chinolonicarbonsäurederivate der Formel (I) entstehen, die durch Neutra-  
lisation des Reaktionsgemisches ausgefällt werden.

4. Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Acrylester der Formel (XIII) eingesetzt werden, in wel-  
chen

A für CH, CF, CCl, C-OCH₃, C-CH₃,  
R für einen üblichen, zur Esterbildung geeigneten organischen Rest,  
R¹ für C₁-C₃-Alkyl, FCH₂CH₂-, Cyclopropyl, gegebenenfalls durch Halogen ein- bis dreifach substituier-  
tes Phenyl oder Cyclopropyl steht,  
X¹ für H, Halogen, NH₂, CH₃ und  
X² und X³ für Halogen stehen  
und als Verbindungen der Formel (XVII) solche, in welchen  
R² für H, CH₂-O-CH₃, CH₂-O-C₆H₅, CH₂CH₂-CO-CH₃, CH₂CH₂CO₂R⁶, R⁶O₂C-CH=C-CO₂R⁶, -

$\text{CH}=\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  steht,  
worin

$\text{R}^6$   $\text{C}_1\text{-C}_3$ -Alkyl bedeutet und  
 $\text{Y}$  für  $\text{CH}_2$  oder  $\text{O}$  steht.

5. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Säurehalogenide der Formel (XXVI) solche eingesetzt werden, in welchen

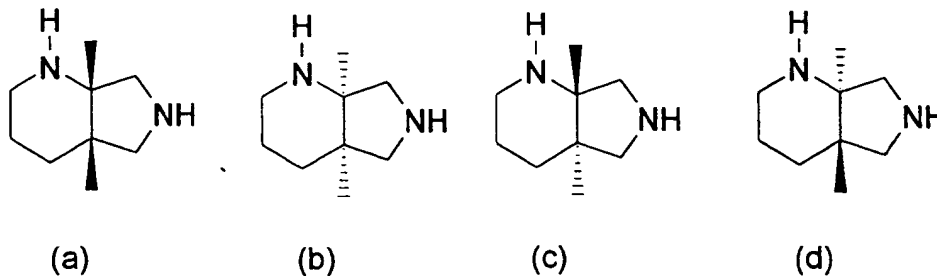
A für CH,  
 $\text{X}^1$  für Wasserstoff,  
 $\text{X}^2$  für Fluor oder Chlor und  
 $\text{X}^3$  für Fluor steht,  
und als Verbindungen der Formel (XV) solche, in welchen  
 $\text{R}^7$  für Wasserstoff oder Ethyl steht.

6. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Acrylester der Formel (XIII) eingesetzt werden, in welchen

A für CCl oder CF  
R für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{C}_2\text{H}_5$   
 $\text{R}^1$  für Cyclopropyl  
 $\text{X}^1$  für Wasserstoff  
 $\text{X}^2$  für Fluor oder Chlor und  
 $\text{X}^3$  für Fluor steht  
und als Verbindungen (XVII) solche, in welchen  
 $\text{R}^2$  für Wasserstoff und  
Y für  $\text{CH}_2$  steht.

7. Verfahren gemäß Ansprüchen 1, 3, 4 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Verbindungen der Formel (XVII) um enantiomerenreine Stoffe handelt.

8. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Verbindung der Formel (XVII) um eine enantiomerenreine Verbindung aus der Gruppe der Verbindungen der Formeln (XXIXa) bis (XXIXd) handelt



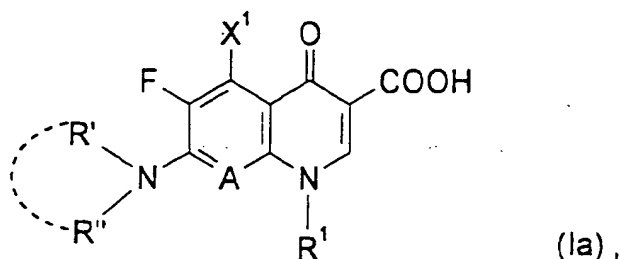
(XXIX a-d)

9. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß zur Cyclisierung der Verbindungen der Formel (XIII) Kaliumcarbonat als Hilfsbase eingesetzt wird.

#### Claims

1. One-pot process for the preparation of 3-quinolone carboxylic acid derivatives of the general formula (Ia)





in which

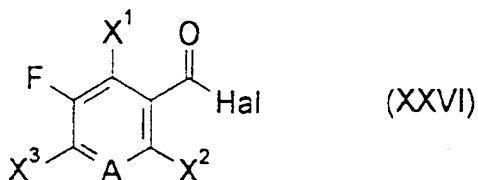
R' and R'', together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a monocyclic or bicyclic heterocycle which, where appropriate, can contain further nitrogen, oxygen or sulphur hetero atoms in all ring parts, and which, where appropriate can be substituted, and in which

A represents CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub> or C-CH<sub>3</sub>,

X¹ represents H, halogen, NH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub>,

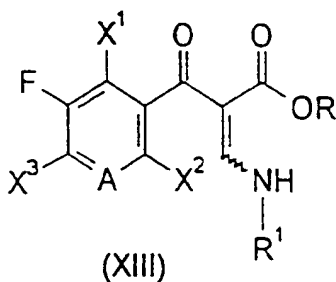
R¹ represents C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- or cyclopropyl, or phenyl or cyclopropyl which are optionally substituted once to three times by halogen,

characterized in that, without isolation of the intermediates, acid halides of the formula (XXVI)

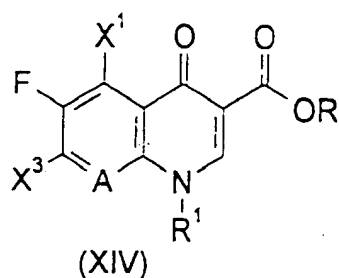


in which

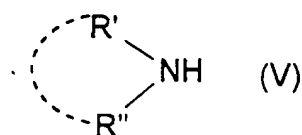
Hal, X² and X³ represent fluorine or chlorine and A and X¹ have the abovementioned meanings, are either reacted in a solvent with a dimethylaminoacrylic acid ester of the formula (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=CH-COOR, after which the aminoacrylic ester (XIII) is produced by adding an amine R¹-NH<sub>2</sub>, with amine exchange in the acrylic ester moiety of the primary product, or the acid halide is immediately reacted with an aminoacrylic ester of the formula R¹NH-CH=CH-COOR, in which case the above-described amine exchange is dispensed with and the compound (XIII) is produced directly,



in which A, X¹ and R¹ have the meanings given for formula (Ia), X² and X³ represent halogen, and R represents a customary radical which is suitable for ester formation, preferably methyl, ethyl or propyl, which compound (XIII) is heated in a solvent with an auxiliary base, and thereby cyclized to form compounds of the general formula (XIV),



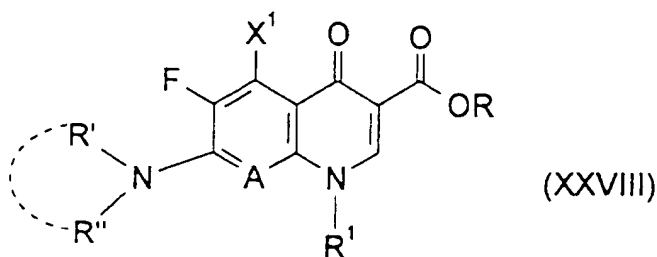
in which A, R, R<sup>1</sup> and X<sup>3</sup> have the abovementioned meanings,  
which are converted, without intermediate isolation, by reaction with heterocyclic compounds



in which

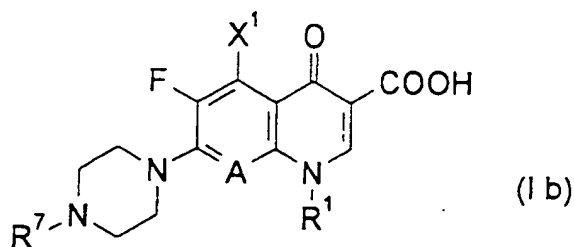
R' and R'' have the abovementioned meanings,

into esters of the general formula



in which A, R, R<sup>1</sup>, R', R'' and X<sup>1</sup> have the above-mentioned meanings, from which the 3-quinolonecarboxylic acid derivatives of the formula (Ia) result, by means of alkaline hydrolysis of the ester function, which derivatives are precipitated by neutralizing the reaction mixture.

2. One-pot process according to Claim 1, for the preparation of 3-quinolonecarboxylic acid derivatives of the general formula (Ib),



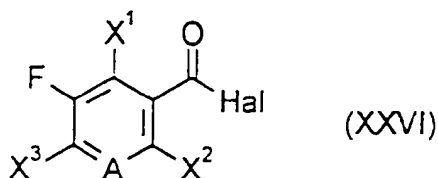
in which

A represents CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub> or C-CH<sub>3</sub>,

X<sup>1</sup> represents H, halogen, NH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub>,

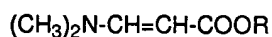
R<sup>1</sup> represents C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- or cyclopropyl, or phenyl or cyclopropyl which are optionally substituted once to three times by halogen, and

R<sup>7</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl or phenyl, or a customary group which is suitable for protecting a nitrogen atom, preferably, however, ethyl, characterized in that, without isolation of the intermediates, an acid halide of the formula (XXVI)

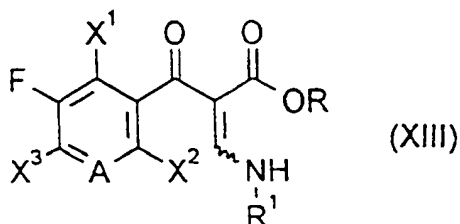


in which

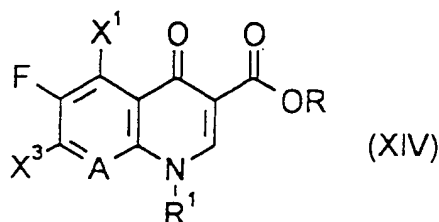
Hal, X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> represent fluorine or chlorine and A and X<sup>1</sup> have the meanings according to Claim 1, is reacted in a solvent with a dimethylaminoacrylic acid ester of the formula



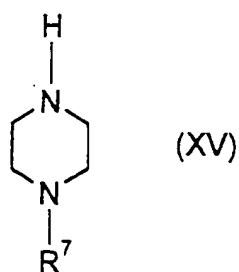
after which the aminoacrylic ester (XIII),



in which A, X<sup>1</sup> and R<sup>1</sup> have the meanings given for the formula (Ib), X<sup>2</sup> and X<sup>3</sup> represent halogen, and R represents a customary organic radical which is suitable for ester formation, preferably methyl, ethyl or propyl, is produced by adding an amine R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, with amine exchange in the acrylic ester moiety of the primary product, and is then heated in a solvent containing an auxiliary base, and thereby cyclized to form compounds of the general formula (XIV),

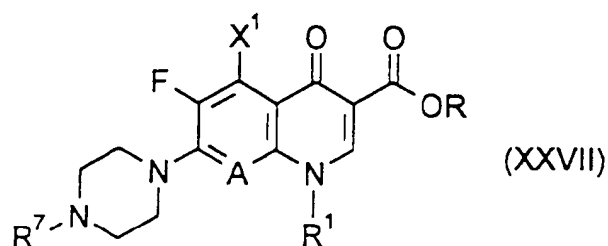


in which A, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> and X<sup>3</sup> have the abovementioned meanings, which are converted, by reaction with compounds of the general formula (XV)



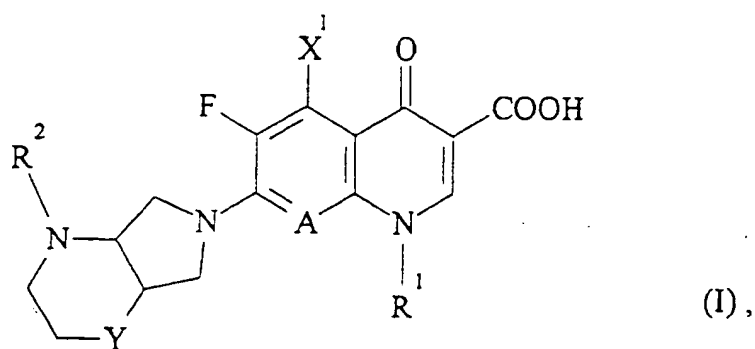
in which

$R^7$  has the abovementioned meaning,  
into esters of the general formula (XXVII)



in which A, R,  $R^1$ ,  $R^7$  and  $X^1$  have the abovementioned meanings, from which the 3-quinolonecarboxylic acid derivatives of the formula (Ib) result, by means of alkaline hydrolysis of the ester function, and are precipitated by neutralizing the reaction mixture.

3. One-pot process according to Claim 1 for the preparation of 3-quinolonecarboxylic acid derivatives of the general formula (I)



in which

A represents CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub> or C-CH<sub>3</sub>,

$X^1$  represents H, halogen, NH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub>,

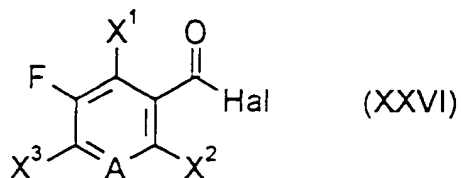
Y represents CH<sub>2</sub> or O,

$R^1$  represents C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- or cyclopropyl, or phenyl or cyclopropyl which are optionally substituted once to three times by halogen,

$R^2$  represents hydrogen, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl,  $C_2$ - $C_5$ -oxoalkyl,  $CH_2$ -CO- $C_6H_5$ ,  $CH_2CH_2CO_2R^6$ ,  $R^6O_2C-CH=C-CO_2R^6$ ,  $-CH=CH-CO_2R^6$  or  $CH_2CH_2-CN$ , in which

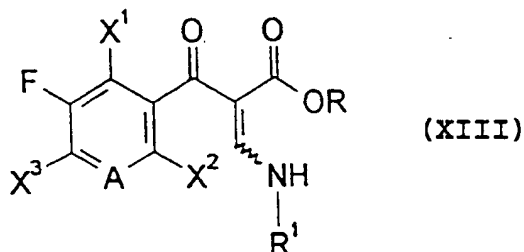
$R^6$  denotes hydrogen or  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,

characterized in that, without isolation of the intermediates, an acid halide of the formula

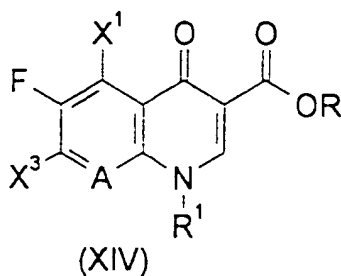


in which

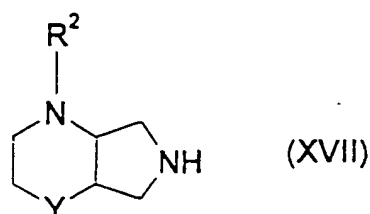
Hal,  $X^2$  and  $X^3$  represent fluorine or chlorine and A and  $X^1$  have the meanings given for formula (I), is reacted in a solvent with a dimethylaminoacrylic acid ester of the formula  $(CH_3)_2N-CH=CH-COOR$ , after which the aminoacrylic ester (XIII),



in which A,  $X^1$  and  $R^1$  have the meanings given for formula (I),  $X^2$  and  $X^3$  represent halogen, and R represents a customary organic radical which is suitable for ester formation, preferably methyl, ethyl or phenyl, is produced by adding an amine  $R^1-NH_2$ , with amine exchange in the acrylic ester moiety of the primary product, which aminoacrylic ester (XIII) is heated in a solvent together with an auxiliary base and thereby cyclized to form compounds of the general formula (XIV),



in which A, R,  $R^1$ ,  $X^1$  and  $X^3$  have the abovementioned meanings, which are converted, by reaction with compounds of the general formula (XVII)

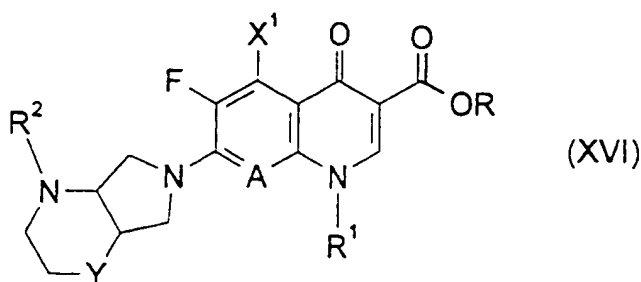


10 in which

15  $R^2$  represents hydrogen, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl-methyl,  $C_2$ - $C_5$ -oxoalkyl,  $CH_2$ -CO- $C_6H_5$ ,  $CH_2CH_2CO_2R^6$ ,  $R^6O_2C-CH=C-CO_2R^6$ ,  $-CH=CH-CO_2R^6$  or  $CH_2CH_2-CN$ ,

20  $Y$  represents  $CH_2$  or O,

into esters of the general formula (XVI)



30 in which A, R,  $R^1$ ,  $R^2$ , Y and  $X^1$  have the above-mentioned meanings, from which the 3-quinolonecarboxylic acid derivatives of the formula (I) result, by means of alkaline hydrolysis of the ester function, which derivatives are precipitated by neutralizing the reaction mixture.

35 4. Process according to Claim 3, characterized in that acrylic esters of the formula (XIII) are employed in which

A represents CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub> or C-CH<sub>3</sub>,

40 R represents a customary organic radical which is suitable for ester formation,

$R^1$  represents  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $FCH_2CH_2$ - or cyclopropyl, or phenyl or cyclopropyl which are optionally substituted once to three times by halogen,

45  $X^1$  represents H, halogen,  $NH_2$  or  $CH_3$ , and

$X^2$  and  $X^3$  represent halogen, and those compounds of the formula (XVII) in which

50  $R^2$  represents H,  $CH_2$ -O- $CH_3$ ,  $CH_2$ -O- $C_6H_5$ ,  $CH_2CH_2$ -CO- $CH_3$ ,  $CH_2CH_2CO_2R^6$ ,  $R^6O_2C-CH=C-CO_2R^6$ ,  $-CH=CO_2R^6$  or  $CH_2CH_2CN$ , in which

$R^6$  denotes  $C_1$ - $C_3$ -alkyl, and

55 Y represents  $CH_2$  or O.

5. Process according to Claim 2, characterized in that those acid halides of the formula (XXVI) are employed in which

A represents CH,

X<sup>1</sup> represents hydrogen,

X<sup>2</sup> represents fluorine or chlorine, and

X<sup>3</sup> represents fluorine,  
and those compounds of the formula (XV) in which

R<sup>7</sup> represents hydrogen or ethyl.

6. Process according to Claim 4, characterized in that acrylic eaters of the formula (XIII) are employed in which

A represents CCl or CF,

R represents CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

R<sup>1</sup> represents cyclopropyl,

X<sup>1</sup> represents hydrogen,

X<sup>2</sup> represents fluorine or chlorine, and

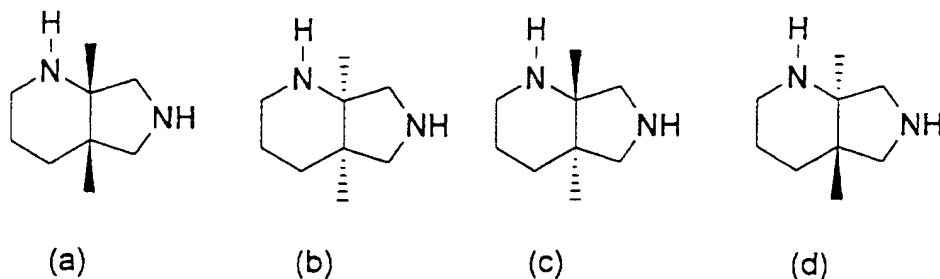
X<sup>3</sup> represents fluorine,  
and those compounds (XVII) in which

R<sup>2</sup> represents hydrogen, and

Y represents CH<sub>2</sub>.

7. Process according to Claims 1, 3, 4 and 6, characterized in that the compounds of the formula (XVII) are enantiomerically pure substances.

8. Process according to Claim 6, characterized in that the compound of the formula (XVII) is an enantiomerically pure compound from the group of the compounds of the formulae (XXIXa) to (XXIXd)

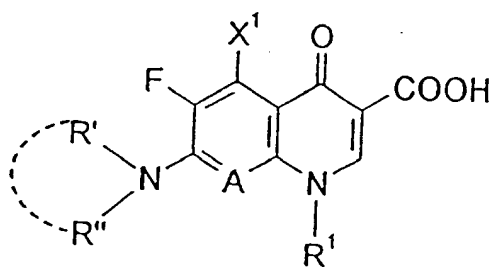


(XXIX a-d)

9. Process according to Claims 1 to 8, characterized in that potassium carbonate is employed as auxiliary base for cyclizing the compounds of the formula (XIII).

## Revendications

1. Procédé de production en réacteur unique de dérivés d'acide 3-quinolonecarboxylique de formule générale (Ia)



(Ia),

dans laquelle

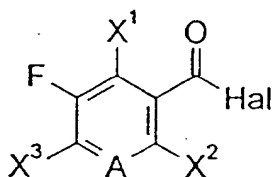
R' et R'' forment, conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle monocyclique ou bicyclique qui peut contenir le cas échéant dans toutes parties cycliques d'autres hétéroatomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et qui peut éventuellement être substitué, et dans laquelle

A représente un groupe CH, DF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,

X¹ représente H, un halogène, un groupe NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,

R¹ est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, cyclopropyle, un groupe phényle ou cyclopropyle portant le cas échéant 1 à 3 substituants halogéno,

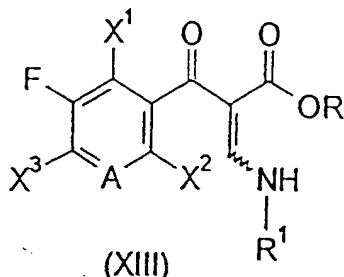
caractérisé en ce que, sans isolement des stades intermédiaires, un halogénure d'acide de formule (XXVI)



(XXVI)

dans laquelle

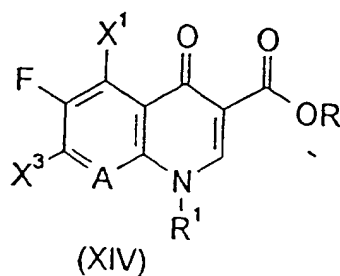
Hal, X² et X³ représentent le fluor ou le chlore et A et X¹ ont la définition indiquée ci-dessus, est amené à réagir avec un ester d'acide diméthylaminoacrylique de formule (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=CH-COOR dans un solvant, après quoi l'ester aminoacrylique (XIII) est produit par addition d'une amine R¹-NH<sub>2</sub> avec échange d'amine dans la partie ester acrylique du produit primaire, ou bien l'halogénure d'acide est amené à réagir en même temps qu'avec un ester aminoacrylique de formule R¹NH-CH=CH-COOR, auquel cas l'échange d'amine décrit ci-dessus disparaît et le produit (XIII)



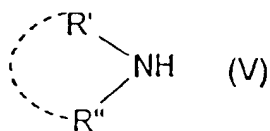
(XIII)

dans lequel A, X¹ et R¹ ont la définition indiquée pour la formule (La), X² et X³ représentent un halogène et R est un reste classique convenant pour la formation d'un ester, de préférence un reste méthyle, éthyle ou propyle, est immédiatement produit, il est chauffé dans un solvant avec une base auxiliaire et il est alors cyclisé en composés de formule générale (XIV)





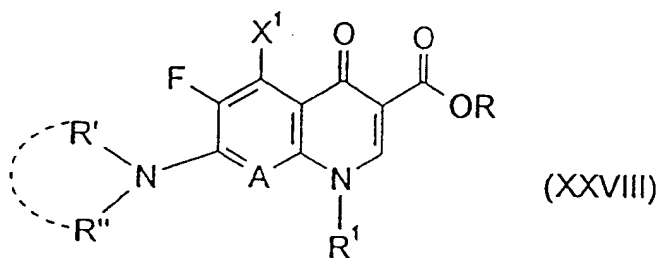
dans laquelle A, R, R¹ et X³ ont la définition indiquée ci-dessus,  
qui sont transformés sans isolement intermédiaire par réaction avec des composés hétérocycliques



où

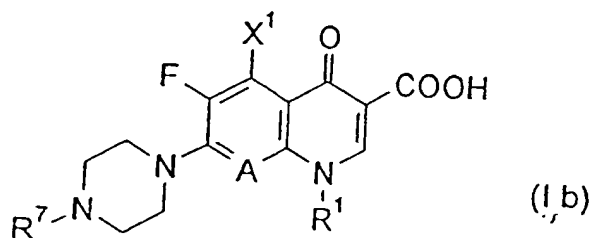
R' et R'' ont la définition indiquée ci-dessus

en esters de formule générale



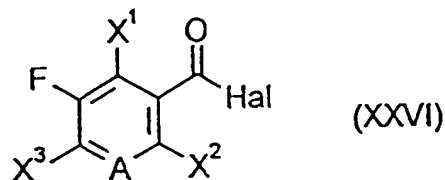
dans laquelle A, R, R¹, R', R'' et X¹ ont la définition indiquée ci-dessus, à partir desquels sont produits, par saponification alcaline de la fonction ester, les dérivés d'acide 3-quinolonecarboxyliques de formule (Ia), qui sont précipités par neutralisation du mélange réactionnel.

2. Procédé en réacteur unique suivant la revendication 1, pour la production de dérivés d'acide 3-quinolone-carboxyliques de formule générale (Ib),



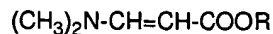
dans laquelle

- A représente un groupe CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,  
 X<sup>1</sup> représente H, un halogène, un groupe NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,  
 R<sup>1</sup> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, cyclopropyle, un groupe phényle ou cyclopropyle portant le cas échéant un à trois substituants halogéno et  
 5 R<sup>7</sup> représente de l'hydrogène, un groupe alkyle ou phényle éventuellement substitué ou un groupe classique convenant pour la protection d'un atome d'azote, mais de préférence le groupe éthyle, caractérisé en ce que, sans isolement des stades intermédiaires, un halogénure d'acide de formule (XXVI)

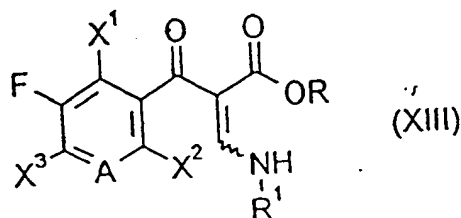


dans laquelle

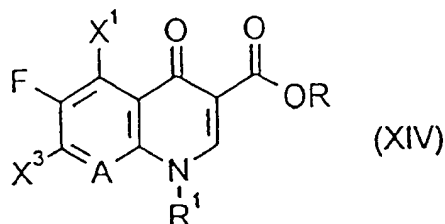
Hal, X<sup>2</sup> et X<sup>3</sup> représentent du fluor ou du chlore et A et X<sup>1</sup> ont la définition suivant la revendication 1, est amené à réagir avec un ester d'acide diméthylaminoacrylique de formule



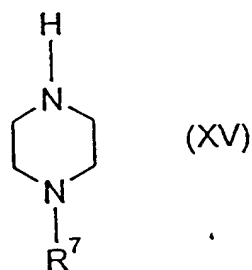
dans un solvant, après quoi par addition d'une amine R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, l'ester aminoacrylique (XIII), est produit avec échange d'amine dans la partie ester acrylique du produit primaire



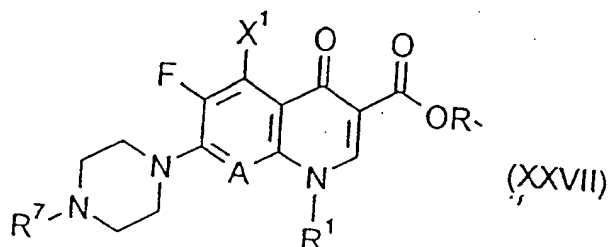
dans lequel A, X<sup>1</sup> et R<sup>1</sup> ont la définition indiquée pour la formule (Ib), X<sup>2</sup> et X<sup>3</sup> représentent un halogène et R est un reste organique classique convenant pour la formation d'un ester, de préférence le reste méthyle, éthyle ou propyle, est chauffé dans un solvant avec une base auxiliaire et cyclisé alors en composés de formule générale (XIV)



dans laquelle A, R, R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup> et X<sup>3</sup> ont la définition indiquée ci-dessus, qui sont transformés par réaction avec des composés de formule générale (XV)

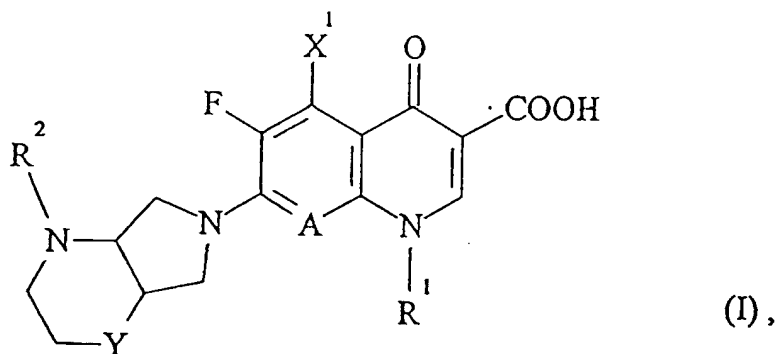


dans laquelle  
 $R^7$  a la définition indiquée ci-dessus,  
 en esters de formule générale (XXVII)



dans laquelle A, R,  $R^1$ ,  $R^7$  et  $X^1$  ont la définition indiquée ci-dessus, à partir desquels sont produits, par saponification alcaline de la fonction ester, les dérivés d'acide 3-quinolone-carboxylique de formule (Ib) qui sont précipités par neutralisation du mélange réactionnel.

3. Procédé en réacteur unique suivant la revendication 1 pour la production de dérivés d'acide 3-quinolone-carboxylique de formule générale (I)

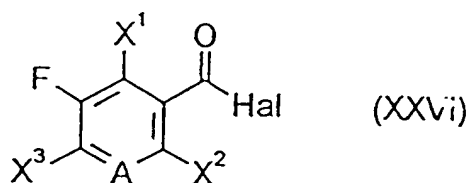


dans laquelle

- A est un groupe CH, CF, CCl, C-OCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>,  
 $X^1$  représente H, un halogène, un groupe NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>,  
 Y représente CH<sub>2</sub> ou O,  
 $R^1$  est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, cyclopropyle, un groupe phényle ou cyclopropyle portant le cas échéant un à trois substituants halogéno,  
 $R^2$  est de l'hydrogène, un groupe 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl-méthyle, oxo-alkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-, CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>O<sub>2</sub>C-CH=C-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -CH=CH-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CN,  
 où

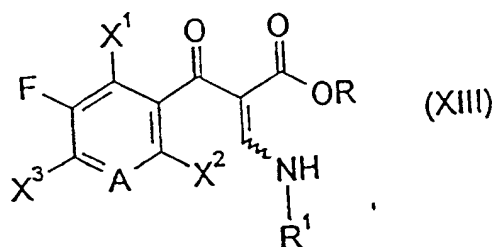
$R^6$  est de l'hydrogène ou un alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ ,

caractérisé en ce que, sans isolement des stades intermédiaires, un halogénure d'acide de formule

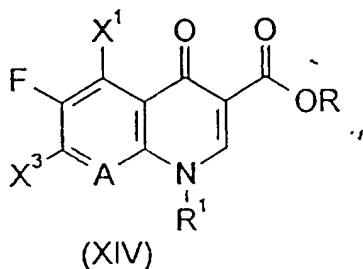


dans laquelle

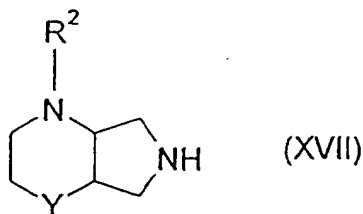
Hal,  $X^2$  et  $X^3$  représentent du fluor ou du chlore et A et  $X^1$  ont la définition indiquée pour la formule (I), est amené à réagir avec un ester d'acide diméthylaminoacrylique de formule  $(CH_3)_2N-CH=CH-COOR$  dans un solvant, après quoi, par addition d'une amine  $R^1NH_2$ , l'ester aminoacrylique (XIII) est produit avec échange d'amine dans la partie ester acrylique du produit primaire



30 dans lequel A,  $X^1$  et  $R^1$  ont la définition indiquée pour la formule (I),  $X^2$  et  $X^3$  représentent un halogène et R est un reste organique classique convenant pour la formation d'un ester, de préférence un reste méthyle, éthyle ou phényle, est chauffé dans un solvant avec une base auxiliaire et cyclisé alors en composés de formule générale (IV)



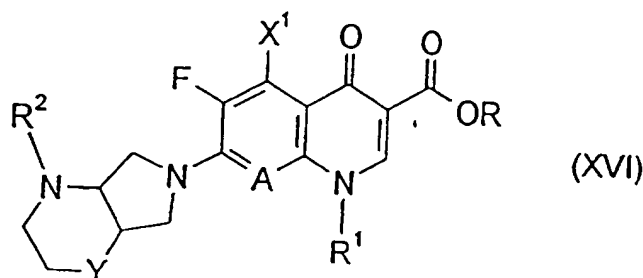
45 dans laquelle A, R,  $R^1$ ,  $X^1$  et  $X^3$  ont la définition indiquée ci-dessus, qui sont transformés par réaction avec des composés de formule générale (XVII)



dans laquelle

- $R^2$  représente de l'hydrogène, un groupe 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl-méthyle, oxo-alkyle en  $C_2-C_5$ ,  $CH_2-CO-C_6H_5$ ,  $CH_2CH_2CO_2R^6$ ,  $R^6O_2C-CH=C-CO_2R^6$ ,  $-CH=CH-CO_2R^6$  ou  $CH_2CH_2-CN$ ,  
 $Y$  représente  $CH_2$  ou  $O$ ,

en esters de formule générale (XVI)



dans laquelle  $A$ ,  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y$  et  $X^1$  ont la définition indiquée ci-dessus, à partir desquels sont produits par saponification alcaline de la fonction ester les dérivés d'acide quinolone-carboxylique de formule (I) qui sont précipités par neutralisation du mélange réactionnel.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'on utilise des esters acryliques de formule (XIII) dans lesquels

- $A$  représente  $CH$ ,  $CF$ ,  $CCl$ ,  $C-OCH_3$ ,  $C-CH_3$ ,  
 $R$  est un reste organique classique convenant pour la formation d'un ester,  
 $R^1$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ ,  $FCH_2CH_2-$ , cyclopropyle, un groupe phényle ou cyclopropyle portant le cas échéant un à trois substituants halogéno,  
 $X^1$  représente  $H$ , un halogène, un groupe  $NH_2$ ,  $CH_3$  et  
 $X^2$  et  $X^3$  représentent un halogène  
et comme composés de formule (XVII) des composés dans lesquels,  
 $R^2$  représente de l'hydrogène,  $CH_2O-CH_3$ ,  $CH_2-O-C_6H_5$ ,  $CH_2CH_2-CO-CH_3$ ,  $CH_2CH_2CO_2R^6$ ,  $R^6O_2C-CH=C-CO_2R^6$ ,  $-CH=CO_2R^6$ ,  $CH_2CH_2CN$  où  
 $R^6$  est un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_3$  et  
 $Y$  représente  $CH_2$  ou  $O$ .

5. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise comme halogénures d'acides de formule (XXVI) des halogénures dans lesquels

- $A$  représente  $CH$ ,  
 $X^1$  est de l'hydrogène,  
 $X^2$  est du fluor ou du chlore et  
 $X^3$  est du fluor,  
et comme composés de formule (XV), des composés dans lesquels  
 $R^7$  est de l'hydrogène ou un groupe éthyle.

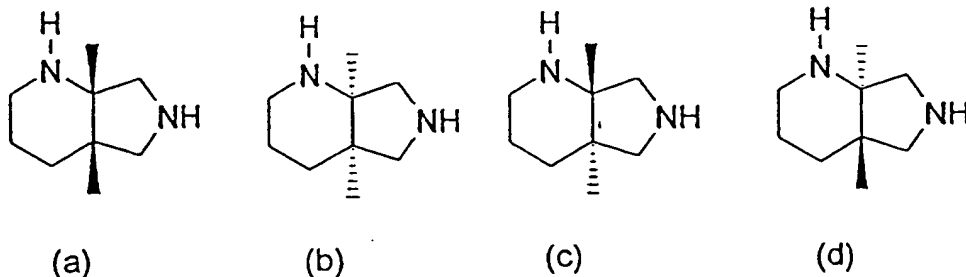
6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'on utilise des esters acryliques de formule (XIII) dans lesquels

- $A$  représente  $CCl$  ou  $CF$   
 $R$  est un groupe  $CH_3$  ou  $C_2H_5$   
 $R^1$  est un groupe cyclopropyle  
 $X^1$  est de l'hydrogène  
 $X^2$  est du fluor ou du chlore et  
 $X^3$  est du fluor  
et comme composés (XVII) des composés dans lesquels  
 $R^2$  est de l'hydrogène et

Y est un groupe  $\text{CH}_2$ .

7. Procédé suivant les revendications 1, 3, 4 et 6, caractérisé en ce que les composés de formule (XVII) sont des substances énantiomères pures.

8. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule (XVII) est un composé énantiomère pur du groupe des composés de formules (XXIXa) à (XXIXd).



(XXIX a-d)

9. Procédé suivant les revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'on utilise comme base auxiliaire le carbonate de potassium pour la cyclisation des composés de formule (XIII).